

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Barbara Grubišić-Čabo

Uporaba alternativne i komplementarne terapije u
djece s kroničnim bolestima

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice pod vodstvom prof.dr.sc. Miroslava Harjačeka i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

Popis kratica

AAT – terapija uz pomoć životinja (eng. *animal-assisted therapy*)

ACR – Američko društvo za reumatologiju (eng. *American college of Rheumatology*)

ALT – alanin-aminotransferaza (eng. *alanine aminotransferase*)

ANA – antinuklearna protutijela (eng. *antinuclear antibody*)

AST – aspartate-aminotransferaza (eng. *aspartate aminotransferase*)

AŽS – autonomni živčani sustav

COX – enzim ciklooksigenaza (eng. *cyclooxygenase*)

CPK – keratin-fosfokinaza (eng. *creatinine phosphokinase*)

DM2 – dijabetes mellitus tip 2

DMARD – lijekovi koji utječu na tijek bolesti (eng. *disease-modifying antirheumatic drug*)

EMG – elektromiografija

ENA – ekstraktibilni nuklearni antigeni (eng. *extractable nuclear antigen*)

ErA –artritis pridružen entezitisu (eng. *enthesitis-related arthritis*)

FM – fibromialgija

HLA-B27 - humani leukocitni antigen B27

HLA-DR4 – humani leukocitni antigen DR4

HSP – Henoch-Schönlein purpura

IAS – steroidi primjenjeni intraartikularno (eng. *intraarticular steroids*)

IgA – imunoglobulin A

IL-1 – interleukin 1

IL-6 – interleukin 6

ILAR – Internacionalna liga udruženja za reumatologiju (eng. *International League of Associations for Rheumatology*)

JAS – juvenilni ankilozantni spondilitis

JCA – juvenilni kronični artritis (eng. *juvenile chronic arthritis*)

JDM – juvenilni dermatomiozitis

JFM – juvenilna fibromialgija (eng. *juvenile fibromyalgia*)

JIA – juvenilni idiopatski artritis

JRA – juvenilni reumatoidni artritis

jSpA – juvenilni spondiloartritis (eng. *juvenile spondyloarthritis*)

KAM – komplementarne i alternativne metode

KBC – klinički bolnički centar

KD – Kawasakijev sindrom (eng. *Kawasaki disease*)

LDH – laktat-dehidrogenaza (eng. *lactate dehydrogenase*)

LOM – liječnik obiteljske medicine

MAS – sindrom aktivacije makrofaga (eng. *macrophage activation syndrome*)

MCTD – mješovita bolest vezivnog tkiva (eng. *mixed connective tissue disorder*)

MR – magnetna rezonancija

MTX – metotreksat (eng. *methotrexate*)

NCCAM – Nacionalni centar za komplementarnu i alternativnu medicine (eng. *National Centre for Complementary and Alternative Medicine*)

NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lijekovi

PAN – nodozni poliarteritis (eng. *polyarteritis nodosa*)

RDA – preporučene dnevne doze (eng. *Recommended Dietary Allowances*)

ReA – reaktivni artritis (eng. *reactive arthritis*)

RF – reumatoidni faktor

SLE – sistemni eritematozni lupus (eng. *systemic lupus erythematosus*)

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

SŽS – središnji živčani sustav

TNF- α – čimbenik tumorske nekroze- α (eng. *tumor necrosis factor- α*)

Sadržaj

1 Sažetak

2 Summary

3 Uvod.....	1
3.1 Općenito o dječjim reumatološkim bolestima.....	1
3.2 Najčešće dječje reumatološke bolesti.....	1
3.2.1 Juvenilni idiopatski artritis.....	2
3.2.2 Sistemni eritematozni lupus.....	6
3.2.3 Juvenilni dermatomiozitis.....	7
3.2.4 Sklerodermija.....	8
3.2.5 Mješovita bolest vezivnog tkiva.....	9
3.2.6 Henoch- Schönlein purpura.....	10
3.2.7 Kawasakijev sindrom.....	11
3.2.8 Nodozni poliarteritis.....	12
3.2.9 Juvenilna fibromialgija.....	13
3.2.10 Hondromalacija patele.....	14
3.2.11 Reaktivni artritis.....	14
3.3 Liječenje najčešćih reumatoloških bolesti u dječjoj dobi.....	16
3.3.1 Općenito o liječenju u reumatologiji.....	16
3.3.2 Farmakološko liječenje.....	16
3.3.2.1 Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL).....	17
3.3.2.2 Lijekovi koji utječu na tijek bolesti (DMARD).....	18
3.3.2.3 Glukokortikoidi.....	20

3.3.2.4	Citotoksični lijekovi.....	20
3.3.2.5	Biološki lijekovi.....	21
3.3.3	Fizikalno liječenje.....	22
3.3.4	Dodaci prehrani.....	22
3.4	Komplementarne i alternativne metode (KAM).....	23
3.4.1	Općenito o KAM-u.....	23
3.4.2	Tvari biljnog porijekla.....	24
3.4.3	Ortomolekularna terapija.....	26
3.4.4	Kineska i indijska medicina.....	27
3.4.5	Apiterapija.....	30
3.4.6	Ostale KAM metode.....	32
3.4.6.1	Akvaterapija.....	32
3.4.6.2	Homeopatija.....	32
3.4.6.3	Bioenergija.....	33
3.4.6.4	Informoterapija.....	34
3.4.6.5	Molitva.....	34
3.4.6.6	Terapija uz pomoć životinja.....	35
3.4.6.7	Meditacija i afirmacija.....	35
3.4.6.8	Neurolingvističko programiranje.....	36
3.4.6.9	Haloterapija.....	36
4	Hipoteza.....	37
5	Opći i specifični ciljevi rada.....	37
6	Ispitanici i metode.....	39

6.1 Oblikovanje i etički aspekti istraživanja.....	39
6.2 Provedba istraživanja.....	39
6.3 Način unošenja podataka.....	40
6.4 Analiza podataka.....	42
7 Rezultati.....	43
7.1 Populacijske karakteristike.....	43
7.1.1 Socijalno – demografske karakteristike ispitanika.....	43
7.1.2 Karakteristike bolesti djece u uzorku.....	44
7.2 Osobitosti korištenja KAM-a.....	46
7.3 Istraživani prediktori korištenja KAM-a.....	52
8 Rasprava.....	54
9 Zaključak.....	57
10 Popis slika.....	58
11 Popis tablica.....	59
12 Zahvale.....	60
13 Literatura.....	61
14 Životopis.....	71

1 Sažetak

Uporaba alternativne i komplementarne terapije u djece s kroničnim bolestima

Barbara Grubišić-Čabo

Uvod: Pedijatrijski reumatološki bolesnici često koriste komplementarne i alternativne metode (KAM). Unatoč tome, još uvijek se ne zna dovoljno o njihovim koristima i štetnostima.

Cilj: Cilj ovog istraživanja je bio utvrditi učestalost i osobitosti uporabe KAM-a u djece s kroničnim reumatološkim bolestima u KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Republika Hrvatska.

Ispitanici i metode: Provedeno je presječno istraživanje putem upitnika na roditeljima djece oboljele od kroničnih bolesti u sklopu dogovorenih liječničkih kontrolnih pregleda.

Rezultati: 63-oje roditelja (63%) su koristili najmanje jednu vrstu KAM-a u liječenju kronične bolesti svoje djece. Najčešće upotrijebljeni KAM-ovi su bile tvari bilnog porijekla (30,49%) i ortomolekularna terapija (25%). Primjećeno je da roditelji često koriste više skupina KAM-a. 4 ispitanika (6%) primijetili su nuspojave vezane za korištenje KAM-a. 43 ispitanika (68,25%) nisu obavijestili liječnika o korištenju KAM-a. Ova studija je pokazala da su jači simptomi bolesti povezani s češćim korištenjem KAM-a ($p < 0,05$).

Zaključak: Veliki udio pedijatrijskih reumatoloških bolesnika u KBC Sestre milosrdnice koristi komplementarne i alternativne metode (KAM). Većina roditelja ne obavještava liječnika o njihovom korištenju.

Ključne riječi: komplementarne i alternativne metode (KAM); djeca; pedijatrijska reumatologija; kronične bolesti

2 Summary

Alternative and complementary therapies in children with chronic diseases

Barbara Grubišić-Čabo

Introduction: Complementary and alternative methods (CAM) are commonly used by pediatric rheumatology patients. Nonetheless, their advantages and disadvantages still remain unclear.

Aim: The aim of this study was to assess the prevalence and patterns of CAM use in children with rheumatic chronic diseases at The University Hospital Center “Sestre milosrdnice”, Zagreb, Croatia.

Subjects and methods: A cross-sectional questionnaire study was conducted with parents of children with chronic diseases during routine pediatric rheumatology clinic visits.

Results: Sixty-three parents (63%) had used at least one CAM in management of the child's chronic disease. The most commonly used CAM included herbal remedies (30.49%) and orthomolecular therapies (25%). It was observed that combinations of therapies were used too. Only four CAM users (6%) reported any side effects. Forty-three (68.25%) did not mention CAM use to their doctors. Stronger symptoms were associated with CAM use ($p < 0.05$).

Conclusion: A large proportion of pediatric rheumatology patients in UHC “Sestre milosrdnice” are using complementary and alternative methods (CAM). Most respondents are still not discussing their CAM use with pediatric rheumatology specialist

Keywords: complementary and alternative methods (CAM); children; pediatric rheumatology; chronic diseases

3 Uvod

3.1 Općenito o dječjim reumatskim bolestima

Reumatske bolesti su skupina kroničnih bolesti obilježenih neinfektivnom upalom vezivnog tkiva koja najčešće zahvaća lokomotorni sustav, krvne žile i druga tkiva (1). Iako se uglavnom svrstavaju u skupinu bolesti nepoznate etiologije, danas se smatra da neodgovarajući upalni odgovor nastaje interakcijom genskih i okolišnih čimbenika. Bolje razumijevanje etiologije ovih bolesti, kao i razvoj biomedicinske znanosti, pridonijeli su njihovom boljem liječenju. Smrtnost od reumatskih bolesti značajno je smanjena u odnosu na smrtnost sedamdesetih godina prošlog stoljeća. Invaliditet povezan s reumatskim bolestima također je smanjen, a kvaliteta života bolesnika s reumatskim bolestima uvelike je porasla (1). Reumatske bolesti mogu se javiti u bilo kojoj životnoj dobi, pa tako i u djece. Zbrinjavanje djece oboljele od reumatskih bolesti zahtijeva multidisciplinarni pristup i rano prepoznavanje simptoma jer je rano postavljanje dijagnoze od esencijalne važnosti u daljnjem razvoju bolesti.

3.2 Najčešće dječje reumatske bolesti

U najčešće reumatske bolesti u dječjoj dobi ubrajamo: juvenilni idiopatski artritis (JIA), sistavne bolesti vezivnog tkiva- mezenhimopatije ili kolagenoze (sistemni eritematozni lupus (SLE), juvenilni dermatomiozitis (JDM), sklerodermija i tzv. složena (mješovita) bolest vezivnog tkiva (MCTD)), te neke tipove vaskulitisa (anafilaktoidna purpura Henoch-Schönlein (HSP), Kawasakijev sindrom (KD) i nodozni poliarteritis (PAN)).

3.2.1 Juvenilni idiopatski artritis

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je naziv za skupinu bolesti nepoznate etiologije koje se javljaju prije navršene 16.godine života, a obilježene su upalom jednog ili više zglobova koja traje najmanje 6 tjedana. Uvođenjem naziva JIA obuhvaćene su sve bolesti koje su prije bile smatrane juvenilnim reumatoidnim artritismom (JRA), odnosno juvenilnim kroničnim artritismom (JCA) (2). Bolest zahvaća dva puta češće djevojčice nego dječake, a prvi simptomi se javljaju najčešće u predškolskoj dobi (4-6 godina). Prema predloženoj i prihvaćenoj klasifikaciji iz 1997.godine, JIA-u dijelimo u 7 podtipova: sistemni oblik, oligoartikularni tip (perzistentni ili prošireni), poliartrikularni tip- reumatoidni faktor pozitivan, poliartrikularni tip- reumatoidni faktor negativan, psorijatični artritis, artritis pridružen entezitisu i neklasificirani arthritus (3). Bez obzira na podtip JIA-e, u središtu patogeneze nalazi se autoimuno upalno zbivanje s aktivacijom limfocita T i makrofaga. Smatra se da su neki okolišni čimbenici (trauma, stres i infektivni agensi) glavni okidač u nastanku bolesti kod genetski predisponiranih pojedinaca. Iako se nasljeđuju poligeniskim načinom, a ne prema mendelovskim principima nasljeđivanja, opažena je veća učestalost autoimunih bolesti u obiteljima u kojima jedan ili više članova boluju od reumatske bolesti (1). U kliničkoj slici razlikujemo opće, zglobne i izvanzglobne simptome i znakove.

U opće simptome i znakove ubrajamo: gubitak težine, zastoje u rastu zbog kroničnog upalnog zbivanja i načina liječenja (dugotrajna primjena glukokortikoida). Izražen umor češće je simptom sistemskog i poliartrikularnog oblika bolesti koji se očituje kao manjak energije, pospanost i povećana iritabilnost. Umoru dodatno pridonose i jaki bolovi koji bolesnika često bude noću (1).

U zglobne simptome i znakove ubrajamo: bolni, otečeni, topli zglob s ograničenom pokretljivošću, koža iznad zgloba je rijetko zacrvenjena. Uslijed kroničnog upalnog zbivanja, dolazi do proliferacije stanica sinovije i zadebljanja sinovijalne membrane koja prekriva zglobnu površinu i naziva se *panus*.

U izvanzglobne simptome i znakove ubrajamo: lokalizirane poremećaje rasta kostiju u vidu pretjeranog ili smanjenog rasta. Pretjerani rast nastaje zbog povećanja broja osifikacijskih centara uslijed kronične upale iz kojih se otpušta velika količina čimbenika rasta. Smanjeni rast, koji se rjeđe primjećuje nego pretjerani rast, nastaje

zbog preranog spajanja epifiznih ploča rasta. Ponekad zglob može biti u fleksijskoj kontrakturi zbog skraćanja mišića i tetiva oko upaljenih zglobova (1). Također, u izvanzglobne simptome i znakove ubrajamo odgođeni pubertet i nastanak sekundarnih spolnih karakteristika (4).

Sistemiški oblik juvenilnog idiopatskog artritisa

Iako predstavlja manjinu slučajeva (oko 10%), sistemiški oblik čini kategoriju s najvećim izgledima za dugotrajni invaliditet. Prvi simptomi ovog oblika JIA-e očituju se općim i izvanzglobnim simptomima poput visoke intermitentne vrućice koja se javlja 1-2 puta u toku dana, a može potrajati i nekoliko tjedana ili mjeseci. Vrućicu prati nespecifični eritematozni osip koji se uglavnom pojavljuje u području vrata i gornjih ekstremiteta s mogućnošću širenja po cijelom tijelu (1,2). Nakon osipa ne ostaju rezidualne promjene na koži (2). Osim vrućice i osipa, sistemiški oblik JIA-e praćen je hepatosplenomegalijom (70%) i serozitisima (50%) od kojih su najčešći pleuritis i perikarditis. Bolesnicima sistemskim oblikom JIA-e odaju dojam teško bolesnog i slabog djeteta koje ne napreduje u razvoju. Artritis se u ovom obliku JIA-e javljana više zglobovau trajanju od 6 tjedana do 6 mjeseci (1).

Oligoartikularni oblik juvenilnog idiopatskog artritisa

Oligoartikularni oblik JIA-e čini 50% svih slučajeva JIA-e, što ga stavlja na prvo mjesto po učestalosti. Obilježen je upalom manje od 5 zglobova u prvih 6 mjeseci dijagnoze. Upala najčešće zahvaća koljeno, gležanj i lakat. Upala je uglavnom asimetrična i u više od 50% slučajeva javlja se na jednom zglobu (monoartikularni oblik). S obzirom na širenje upale razlikujemo 2 tipa oligoartikularnog oblika JIA-e: perzistentni oligoartikularni idiopatski artritis (ako upala tijekom godina ne zahvati više od 4 zglobova) i prošireni oligoartikularni idiopatski artritis (ako se upala tijekom godina proširi na više od pet zglobova).

Poliartikularni oblik juvenilnog idiopatskog artritisa

Poliartikularni oblik juvenilnog idiopatskog artritisa čini 40% svih slučajeva JIA-e, a podrazumijeva upalu više od 5 zglobova u prvih 6 mjeseci od postavljanja dijagnoze. Za razliku od oligoartikularnog oblika JIA-e, u poliartikularnom obliku rjeđe se javljaju komplikacije bolesti poput kroničnog iridociklitis koji može dovesti do teškog oštećenja vida i sljepoće. Osim toga, od oligoartikularnog oblika razlikuje ga još i prisutnost općih simptoma i znakova kao što su slabost, subfebrilnost, zaostajanje u rastu i razvoju, anemija kronične bolesti i povišeni upalni parametri (1). U ovaj oblik ubrajamo dva tipa: poliartikularni tip- pozitivan reumatoidni faktor i poliartikularni tip- negativan reumatoidni faktor.

Poliartikularni tip- pozitivan reumatoidni faktor karakteriziran je simetričnom upalom malih zglobova (zglobovi šake i stopala). Smatra se da ovaj tip predstavlja oblik adultnog reumatoidnog artritisa (1). Prognostički znak koji bi upućivao na moguću progresiju u reumatoidni artritis u odrasloj dobi je prisutnost pozitivnog HLA-DR4 antigena (2).

Poliartikularni tip- negativan reumatoidni faktor karakteriziran je simetričnom upalom velikih zglobova (koljeno, gležanj, lakat i ručni zglob). Bez liječenja, ovaj tip bolesti je progresivan (2).

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis podrazumijeva artritis udružen sa psorijatičnim osipom ili artritis uz daktilitis, promjene na noktima (oniholiza) ili pojavu psorijaze u prvom koljenu (5). Iako je psorijatični artritis klinički heterogen, 15-godišnje praćenje je pokazalo da su pacijenti s ovim oblikom artritisa u funkcionalno lošijem stanju nego pacijenti s oligoartikularnim i poliartikularnim oblikom bolesti, te da njih 33% nakon 15 godina praćenja još uvijek zahtijeva terapiju lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (DMARD) (6).

Artritis pridružen entezitisu

Artritis pridružen entezitisu (ErA) je oblik JIA-e koji zahvaća zglobove i enteze donjih ekstremiteta, a može, iako rijetko, zahvatiti i kralježnicu i sakroilijakalne zglobove. Karakterizira ga odsutnost reumatoidnog faktora i snažna povezanostsa HLA-B27 antigenom. U pojedinim slučajevima, ErA može prijeći u juvenilni ankilozantni spondilitis (JAS).

Neklasificirani artritis

U posljednju skupinu artritisa ubrajamo kliničke slučajeve koji ne spadaju ni u jednu dosad navedenu kategoriju ili spadaju u više od jedne dosad navedene kategorije prema ILAR kriterijima (3).

Zahvaljujući širokom spektru terapijskih mogućnosti i nerijetkim spontanim remisijama često se uspostavlja kontrola bolesti.

Ciljevi liječenja JIA-e su: uvođenje u remisiju bolesti, kontrola tijeka bolesti, kontrola boli, očuvanje opsega pokreta, mišićne snage i funkcije, sprječavanje sistemskih komplikacija i osiguranje normalnog fizičkog i psihičkog razvoja.

Konačni cilj liječenja juvenilnog idiopatskog artritisa je poticanje samostalnosti djeteta i omogućavanje normalnog funkcioniranja u svakodnevnom životu, što zahtijeva multidisciplinarni pristup i uključivanje obitelji, psihologa, fizioterapeuta i radnog terapeuta u proces liječenja.

3.2.2 Sistemski eritematozni lupus

Sistemski eritematozni lupus (SLE) pripada skupini sistemskih autoimunih bolesti. Obilježena je prisutnošću antinuklearnih protutijela (ANA). Cirkulirajuća protutijela s pripadnim antigenima tvore imunokomplekse koji dolaze u tkiva i izazivaju upalu i oštećenje organa aktivacijom sustava komplementa. Iako bolest može zahvatiti sve organe, najčešće su zahvaćeni koža, krvne žile, bubrezi, zglobovi, mozak, pluća i srce. Smatra se da su neki okolišni čimbenici (ultraljubičasto zračenje, virusna infekcija, primjena nekih lijekova- hidralazin, sulfonamid, prokainamid i pojedini antiepileptici) glavni okidač u nastanku bolesti kod genetski predisponiranih pojedinaca. Učestalost SLE-a u Europi iznosi 1:2500, a u 15% slučajeva javi se prije 18.godine (7).

Dijagnoza SLE-a se postavlja na temelju kombinacije simptoma uz prethodno isključenje drugih bolesti. Američko društvo za reumatologiju (ACR) je predložilo listu 11 kriterija od kojih su najmanje 4 potrebna da bi se postavila klasifikacija SLE-a. To su: leptirasti eritem, diskoidni osip, fotosenzitivnost, ulceracije sluznica, artritis, serozitis, bubrežni, neurološki, hematološki, imunološki poremećaji i prisutnost ANA-e (8,9). Navedeni kriteriji nemaju dijagnostičku vrijednost.

Za razliku od odraslih bolesnika, većina djece oboljele od SLE-a se javlja liječniku s već razvijenom multiorganskom bolešću. Osim općih simptoma kao što su povišena tjelesna temperatura, umor, gubitak apetita i tjelesne težine, bolesnici se često javljaju liječniku s razvijenim specifičnim simptomima. Od specifičnih simptoma najčešće se javljaju artritis, nefritis i promjene na koži u vidu karakterističnog leptirastog eritema i fotosenzitivnosti.

Obzirom na različitu kliničku sliku SLE-a, potrebno je učiniti opsežnu dijagnostičku obradu. Zovu je bolest s tisuću lica. Osim osnovne dijagnostičke obrade po organskim sustavima, potrebno je učiniti i laboratorijske pretrage koje uključuju nalaze krvne slike, upalnih parametara, razine protutijela, hormona i razine aktivnosti sustava komplementa. Razine protutijela i aktivnosti sustava komplementa ujedno su korisne i u praćenju aktivnosti bolesti.

Prognoza SLE-a u dječjoj dobi ovisi o zahvaćenosti unutarnjih organa. Iako postoji mogućnost da bolest ozbiljno naruši zdravlje i životno ugrozi dijete, uz prikladno

liječenje i liječnički nadzor, bolest se dovodi u remisiju i većina kliničkih slučajeva ima povoljan ishod.

3.2.3 Juvenilni dermatomiozitis

Juvenilni dermatomiozitis (JDM) je rijetka multisistemska bolest obilježena kroničnom upalom kože, potkožnog tkiva, mišića i gastrointestinalnog trakta. JDM pripada skupini autoimunih bolesti. Smatra se da su neki okolišni čimbenici (ultraljubičasto zračenje, virusna infekcija, neki lijekovi, stres) glavni okidač u nastanku bolesti kod genetski predisponiranih pojedinaca. Učestalost JDM-a iznosi otprilike 4/1 000 000 djece svake godine. Češće se pojavljuje kod djevojčica i to između 4. i 10. godine života (10).

Dijagnoza JDM-a se postavlja na temelju kombinacije simptoma uz prethodno isključenje drugih bolesti. U tu svrhu Bohan i Peter su predložili listu 5 kriterija od kojih su 3 ukazuju na vjerojatnu dijagnozu JDM-a, a prisutstvo 4 od 5 kriterija potvrđuju dijagnozu JDM-a. Spomenuti kriteriji su: heliotropni eritem na vjeđama i jagodicama, simetrična proksimalna mišićna slabost, povećanje aktivnost tzv. mišićnih enzima (ALT, AST, CPK, LDH, aldolaza), EMG abnormalnosti tipične za dermatomiozitis (fascikulacije, iritabilnost na mjestu insercije igle, pozitivni oštri valovi, itd.) i nalaz biopsije mišića pozitivan na kroničnu upalu (11).

Početak JDM-a očituje se nespecifičnim simptomima kao što su vrućica, umor, mišićna slabost, iritabilnost ili smanjenje grube mišićne snage. Ubrzo simetrična slabost proksimalnih mišića ekstremiteta postaje vodeći simptom. Ta se slabost očituje poteškoćama pri odijevanju, češljanju, uspinjanju stubama i ustajanju. Zbog toga imaju često pozitivan Gowersov znak. U tipičnoj kliničkoj slici vjeđe i jagodice su crvenoljubičaste boje (heliotropni eritem), a na ekstenzornim stranama zglobova prepoznaju se Gottronove papule (eritematozna i hiperkeratotična koža). U težim kliničkim slikama, bolesnici imaju poteškoće s gutanjem i disanjem. Manji dio bolesnika razvija kožne vaskulitise. Kod tih bolesnika češća je pojava kroničnih komplikacija JDM-a u obliku kalcinoza po cijelom tijelu koje se ponekad mogu istisnuti iz kože, gastrointestinalnih krvarenja i dijabetesa mellitusa tipa 2 (DM2).

Pravovremeno postavljanje dijagnoze i praćenje bolesnika smanjuju rizik nastanka komplikacija i osnova su kvalitetnog liječenja ove bolesti.

3.2.4 Sklerodermija

Sklerodermija je rijetka kronična bolest koja u podlozi ima progresivnu autoimunu upalu vezivnog tkiva kože i unutarnjih organa s odlaganjem kolagena. Ime je dobila prema grčkoj riječi *scleroderma* što u prijevodu znači “tvrda koža”. Upravo je tvrda koža najznačajniji simptom kliničke slike ove bolesti. Učestalost sklerodermije je 3/100 000 ljudi svake godine i češće zahvaća djevojčice (12).

Razlikuju se dva oblika sklerodermije: češći, lokalizirani (cirkumskriptni, akroskleroza) oblik i rjeđi, generalizirani (progresivna sistemna skleroza) oblik.

Lokalizirani oblik sklerodermije predstavlja grupu poremećaja kojima je zajedničko nakupljanje kolagena u koži i potkožnom tkivu. Najčešća dva tipa lokaliziranog oblika sklerodermije su vrpčasta sklerodermija (linearna sklerodermija) i sklerodermija u formi plaka (*morphea*). Početna promjena je eritem s edemom kože i bolnošću. Takva se kožna promjena mijenja iz eritematozne lezije u sklerotičnu, a zatim u atrofičnu leziju koja napredovanjem u dublje strukture može dovesti do deformacije. Ovim se oblikom bolesti uglavnom bave dermatolozi. Ponekad u sklopu kliničke slike nalazimo artritis i/ili uveitis. Lokalizirana sklerodermija ima dobru prognozu ukoliko ne prijeđe u generalizirani oblik bolesti, što je kod djece izrazito rijetko.

Generalizirani oblik bolesti osim kože i potkožnog tkiva zahvaća i visceralne organe. Američko društvo za reumatologiju (ACR) definiralo je generalizirani oblik sklerodermije kao prisutnost jednog “velikog” ili najmanje dva “mala” kriterija. Pod “velikim” kriterijem smatramo fibrozu ili induraciju proksimalno od metakarpofalangealnih ili metatarzofalangealnih zglobova. U “male” kriterije ubrajaju se: sklerodaktilija, obostrano bazalno plućna fibroza i atrofija vrhova distalnih falangi uz ulceracije (13).

Zahvaćanje visceralnih organa očituje se dispnejom, disfagijom, potkožnim kalcifikacijama, mišićnom slabošću, artralgijama, Raynaudovim fenomenom,

intersticijskim nefritisom, fibrozom miokarda. Generalizirani oblik sklerodermije izrazito je rijedak u dječjoj dobi.

3.2.5 Mješovita bolest vezivnog tkiva

Mješovita bolest vezivnog tkiva (MCTD) je najrjeđa reumatološka bolest u dječjoj dobi, a uključuje kliničke značajke reumatoidnog artritisa, sklerodermije, sistemskog eritematoznog lupusa i dermatomiozitisa. MCTD spada u skupinu autoimunih bolesti s visokim titrom protutijela na ekstraktibilne nuklearne antigene (ENA), pogotovo ribonukleoproteinske antigene (RNP antigen). Anti-RNP protutijela specifično se vežu na RNP antigene. Najučestalije pojavljivanje je oko 11.godine života, a javlja se 3 puta češće kod djevojčica nego kod dječaka (14).

U početku bolesti, najčešći simptomi kod djece su: poliartritis, Raynaudov fenomen, miozitis, sklerodaktilija, ezofagealni dismotilitet, edemi ruku i prstiju (15).

Kako bolest napreduje, tako se pojavljuju i drugi simptomi reumatoidnog artritisa, sklerodermije, sistemskog eritematoznog lupusa i dermatomiozitisa. Nažalost, tijekom bolesti nije moguće predvidjeti.

Iako u mješovitoj bolesti vezivnog tkiva dolazi do preklapanja kliničkih slika drugih reumatoloških bolesti, njezin tijek, komplikacije i prognoza razlikuju se u odnosu na njezine reumatološke sastavnice.

S obzirom da prognoza ove bolesti ovisi o ranom otkrivanju komplikacija kao što su plućna hipertenzija i intersticijska bolest pluća, te o pravodobnom liječenju istih, potrebno je nastaviti istraživati.

3.2.6 Henoch-Schönlein purpura

Henoch-Schönlein purpura (HSP) je najčešći vaskulitis u dječjoj dobi i pripada skupini anafilaktoidnih (netrombocitopeničnih) purpura. Najčešće se javlja u dobi od 3 do 15 godina, češće u dječaka i češće u zimskim mjesecima.

Iako se smatra da je HSP bolest nepoznate etiologije, poznato je da nastupu simptoma HSP-a često prethodi virusna infekcija ili alergija na hranu ili lijekove. Bolest karakterizira upala malih krvnih žila praćena leukocitnom infiltracijom tkiva, krvarenjem i ishemijom. U tijeku upale dolazi do odlaganja imunoglobulina A (IgA).

Dijagnoza HSP-a postavlja se zadovoljavanjem 2 od 4 kriterija: palpabilna purpura, crijevne kolike, razvoj u bolesnika mlađih od 20. godina i specifični nalaz biopsije (depoziti IgA u stijenkama krvnih žila) (16).

Bolest počinje s blagim općim simptomima i promjenama na koži koji se najčešće javljaju simetrično, na donjim ekstremitetima. Te promjene na koži vide se kao palpabilne purpure uz česte angioedeme na donjim ekstremitetima ili skrotumu. U 80% bolesnika sa HSP-om pojavljuje se artritis, najčešće donjih ekstremiteta, koji zacijeljuje bez posljedica za nekoliko dana.

Osim navedenih simptoma, kod polovine bolesnika se zbog upale malih krvnih žila u gastrointestinalnom traktu i posljedične ishemije javljaju abdominalne kolike. Ti su bolovi često praćeni povraćanjem, proljevom i krvarenjima iz gastrointestinalnog trakta.

Čak trećina bolesnika u prvih nekoliko mjeseci od pojave simptoma HSP-a razvija glomerulonefritis, a manji dio bolesnika razvije kroničnu bubrežnu bolest.

Najteža i rijetka komplikacija HSP-a je zahvaćenost mozga.

U dijagnostici HSP-a potrebno je napraviti laboratorijske pretrage kojima se utvrde povišeni upalni parametri i normalni ili čak povišeni trombociti. Također, analizom urina utvrdi se prisutstvo krvi i proteina u mokraći, a analizom stolice prisutstvo krvi u stolici ukoliko je došlo do ishemije crijeva.

U većini slučajeva, HSP traje 3-4 tjedna s kompletnim oporavkom. Bolest rijetko ostavlja posljedice, iako se osip može pojavljivati i do godine dana po nestanku

simptoma HSP-a. Kod 1% bolesnika bubrežne komplikacije mogu voditi u bubrežno zatajenje što predstavlja indikaciju za transplantaciju bubrega.

3.2.7 Kawasakijev sindrom

Kawasakijev sindrom (KD) je jedan od najčešćih vaskulitisa u dječjoj dobi i vodeći uzrok stečene srčane bolesti u razvijenim zemljama (17). To je akutna, samolimitirajuća bolest koja najčešće zahvaća dobnu skupinu od 18-24 mjeseci i rijetko se pojavljuje nakon 5. godine života (18).

Ubraja se u skupinu bolesti nepoznate etiologije iako se zapravo smatra da upalno zbivanje nastaje aktivacijom limfocita T od strane nespecifičnih antigena ili superantigena nekih bakterija (*Streptococcus*, *Staphylococcus*). Upala zahvaća arterije male ili srednje veličine s predominantnim zahvaćanjem koronarnih arterija.

Upalna žarišta se morfološki očituju nekrotizirajućim vaskulitisom s fibrinoidnom nekrozom, slično upalnim žarištima u nodoznom poliarteritisu.

Tijek neliječene KD ima 3 faze: akutna febrilna faza, subakutna faza i faza rekonvalescencije.

Akutna febrilna faza traje 1-2 tjedna i obilježena je pojavom tvrdokorne vrućice preko 39,0 °C bez jasnog uzroka. Ubrzo se pojavljuju simptomi bilateralnog negnojnog konjuktivitisa, hiperemija sluznice usta i ždrijela, malinast jezik, crvenilo i edemi dlanova i tabana, polimorfni osip koji se primarno javlja na području trupa, cervikalna negnojna limfadenopatija sa limfnim čvorovima veličine >1.5 cm u promjeru, izrazita iritabilnost, abdominalna bol, artritis i karditis.

Subakutna faza obilježena je postupnim nestajanjem vrućice s pojavom ljuštenja kože na vrhovima prstiju i porastom trombocita. Najvažnija značajka ove faze je razvoj aneurizmi koronarnih arterija koje predstavljaju veliki izvor morbiditeta i mortaliteta u ovoj bolesti.

Rekonvalescentna faza počinje nestankom kliničkih simptoma i traje u prosjeku 6-8 tjedana.

Zbog nespecifičnih laboratorijskih nalaza, dijagnoza KD-a se postavlja uz pomoć predloženih i prihvaćenih kriterija na temelju kliničke slike. Smatra se da se dijagnoza KD-a može potvrditi ako su, uz vrućicu koja traje najmanje 5 dana, prisutne barem 4 skupine simptoma: 1. bilateralni negnojni konjuktivitis; 2. promjene na orofaringealnim sluznicama, uključujući hiperemiju sluznica usta i ždrijela, suhoću i ispucanost usana i malinast jezik; 3. crvenilo i edem dlanova i tabana, ljuštenje kože na vrhovima prstiju; 4. polimorfni, nevezikularni osip koji se primarno javlja na području trupa; 5. bilateralni negnojni limfadenitis s najmanje jednim limfnim čvorom >1.5 cm u promjeru (19).

Većina djece sa KD-om se u potpunosti oporavi i bolest ima odličnu prognozu. Osnovu kvalitetnog zbrinjavanja takve djece čini rano prepoznavanje simptoma i identifikacija skupine s povećanim rizikom za nastanak aneurizmi koronarnih arterija i drugih srčanih komplikacija. Zahvaljujući agresivnom medikamentoznom i kirurškom liječenju, smanjila se incidencija naglih srčanih smrti u adolescenciji i poboljšala se kvaliteta života bolesnika sa KD-om.

3.2.8 Nodozni poliarteritis

Nodozni poliarteritis (PAN) je vrlo rijedak oblik vaskulitisa u dječjoj dobi. Učestalost se procjenjuje na 1/1 000 000 stanovnika svake godine. Nema razlika u učestalosti između spolova, a predominantno se javlja između 9. i 11. godine iako se može javiti u svim dobnim skupinama (20).

PAN se definira kao nekrotizirajući vaskulitis malih i srednje velikih arterija, bez zahvaćanja arteriola, kapilara i venula (21). Ovaj vaskulitis pripada skupini bolesti nepoznate etiologije. Smatra se da su neki okolišni faktori (infekcija streptokokom, hepatitisom B, lijekovi) glavni okidač u nastanku bolesti kod genetski predisponiranih pojedinaca.

Klinička slika PAN-a obuhvaća opće i specifične simptome. Od općih simptoma najčešće su prisutni: vrućica, slabost, inapetencija, gubitak tjelesne težine. Specifični simptomi ovise o tome koji su organi zahvaćeni: srce (stenokardija, zatajenje srca),

bubrezi (hematurija, proteinurija, sekundarna hipertenzija), SŽS (fokalni defekti, hemiplegija, gubitak vida, psihoze), probavni sustav (bolovi u trbuhu), koža (osip, *livedo reticularis*) i zglobovi (artritis, artralgiya).

U nalazima laboratorijskih pretraga vide se znakovi akutne upale. PAN je obilježen negativnim nalazom ANA-e i RF-a.

Prije pojave steroida u medicinskoj praksi, dijagnoza PAN-a se postavljala isključivo *post mortem*, a mortalitet je bio jako visok. U današnje vrijeme, primjenom steroida, dijagnoza PAN-a se znatno poboljšala. Ipak, ovaj entitet još uvijek označava vaskulitis koji može životno ugroziti bolesnika pa je zato potrebno rano postaviti dijagnozu i agresivno liječiti.

3.2.9 Juvenilna fibromialgija

Juvenilna fibromialgija (JFM) ili kronični bolni sindrom spada u skupinu tzv. "sindroma amplifikacije boli". Iako se fibromialgija (FM) češće javlja u odraslih ljudi, moguća je i pojava fibromialgije u dječjoj dobi s učestalošću od 1%, češće kod djevojčica nego dječaka (22).

Djeca oboljela od JFM-a imaju slične simptome kao odrasli oboljeli od FM-a. Karakteristike kliničke slike JFM-a su: dugotrajna bol u mišićima u trajanju od najmanje 3 mjeseca, umor, lak san, problemi s koncentracijom ili pamćenjem. Za razliku od FM-a u odraslih, kod JFM-a je primijećena česta hipermobilnost zglobova (23). U takve djece nerijetko postoji disregulacija autonomnog živčanog sustava (AŽS): ortostatska hipotenzija, konstipacija i dijareja (24).

Djeca oboljela od JFM-a učestalo pokazuju zaostajanje u socijalnom i emocionalnom aspektu odrastanja. Primijećeno je da takva djeca često izostaju iz škole, udaljavaju se od svojih vršnjaka i prestaju biti fizički aktivna (25-27).

Iako je prognoza JFM-a bolja nego FM-a u odraslih, potreban je veliki trud bolesnika i podrška obitelji za potpuni oporavak.

3.2.10 Hondromalacija patele

Hondromalacija patele je stanje u kojem dolazi do omekšavanja hrskavice patele. Poznato je pod drugim imenom kao "trkačko koljeno". Iako se može javiti i kod odraslih, češće se javlja kod adolescenata sportaša.

Hondromalacija patele se ubraja u tzv. sindrome prenaprezanja, a nastanku iste predisponira nekoliko čimbenika: mlađa životna dob, ženski spol, ravna stopala, prethodne ozljede patele i vježbe visokog intenziteta.

Klinička slika hondromalacije patele se očituje tzv. patelofemoralnom boli. Bol se pojačava nakon pokreta kojima se vrši znatni pritisak na koljena ili nakon dugotrajnog sjedenja. Iako bol ne prestaje odmaranjem, mnogi bolesnici dosta dugo ne potraže liječničku pomoć.

Dijagnoza se postavlja slikovnim pretragama: rendgensko snimanje, snimanje magnetnom rezonancijom (MR) i artroskopijom.

3.2.11 Reaktivni artritis

Reaktivni artritis (ReA) skupni je naziv za nekoliko artropatija upalne etiologije kojima prethodi izvanzglobna infekcija nekim bakterijama. Najčešće se radi o bakterijama koje izazivaju gastrointestinalne infekcije (*Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*) ili o genitourinarnoj infekciji izazvanoj bakterijom *Chlamydia trachomatis*. ReA poslije gastrointestinalne infekcije češći je u dječjoj dobi, dok je ReA nakon genitourinarne infekcije češći kod adolescenata i odraslih.

Iako se može javiti u bilo kojoj dobi, ReA se najčešće javlja između 8. i 12. godine, češće kod dječaka nego djevojčica (28).

Točna etiologija nastanka ReA-e nije poznata, ali je primijećena veća učestalost u HLA-B27 pozitivnih osoba, što bi išlo u prilog genetskoj sklonosti.

Klinička slika ReA-e varira od monoartikularnog upalnog zbivanja do teške sistemske bolesti. Nakon izvanzglobne infekcije pojavljuju se znakovi asimetričnog artritisa i/ili

entezitisa udruženog s tenosinovitisom ili bursitisom. Artritis se očituje simptomima poput boli, edema i crvenila zahvaćenog zgloba. Najčešće se radi o koljenu, gležnju ili zglobovima stopala. Ukoliko je došlo do zahvaćanja aksijalnog skeleta upalom, bolesnik može imati jake bolove u leđima, ukočenost i smanjen opseg pokreta u lumbosakralnoj i cervikalnoj kralježnici. Ponekad se uz ove zglobne simptome i znakove javljaju znakovi na koži oboljelog. Posebno su karakteristične vezikule na dlanovima, tabanima i oko noktiju. Takve je vezikule često teško razlikovati od vezikula u pustuloznoj psorijazi, no s vremenom one postanu hiperkeratotične promjene u vidu krusta (*keratoderma blennorrhagicum*).

U praksi, komplikacije ReA-e (aortitis, aortalna insuficijencija, smetnje provođenja, pleuritis, ispadi perifernog ili središnjeg živčanog sustava) se rijetko viđaju.

Ishod ReA-e u dječjoj dobi varira od jedne epizode monoartikularnog artritisa, preko recidiva oligoartikularnog artritisa pa sve do prelaska ReA-e u oblik ankilozantnog spondilitisa ili entezitisa pridruženog artritisu (ERA). Većina bolesnika postigne kompletnu remisiju u periodu od 6 do 12 mjeseci, 25-50% ih uđe u recidiv bolesti, a 25% razvije sliku kroničnog artritisa (29).

3.3 Liječenje najčešćih reumatoloških bolesti u dječjoj dobi

3.3.1 Općenito o liječenju u reumatologiji

Reumatske bolesti su kronične sustavne bolesti praćene epizodama remisija i egzacerbacija. Liječenje kroničnih reumatoloških bolesti podrazumijeva integraciju farmakološkog, fizikalnog, psihosocijalnog liječenja i primjenu dodataka prehrani. Osim navedenog, liječenje reumatoloških bolesti zahtijeva edukaciju roditelja i djece o naravi i uobičajnom tijeku bolesti i procjenu boli. Konačni cilj liječenja kroničnih reumatoloških bolesti je smanjiti aktivnost bolesti, očuvati opseg pokreta, spriječiti nastanak deformiteta i olakšati bolesnicima i njihovim roditeljima svakodnevni život. Kroz cjeloviti i multidisciplinarni pristup u liječenju omogućava se uredan fizički, psihosocijalni, emocionalni i edukacijski razvoj bolesnog djeteta.

3.3.2 Farmakološko liječenje

U farmakološkom liječenju kroničnih reumatoloških bolesti koriste se lijekovi koji smanjuju upalu i odgovor imunološkog sustava. Ovdje ubrajamo 5 skupina lijekova koji će u nastavku biti prikazani: nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), kortikosteroidi, lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (DMARD), citotoksični ili imunosupresivni lijekovi i biološki modulatori.

3.3.2.1 Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) čine osnovu liječenja reumatoloških bolesti u dječjoj dobi. NSAIL-ovi predstavljaju prvu liniju terapije i neizostavan su dio liječenja većine bolesnika. Terapijski učinak ostvaruju preko 3 glavna djelovanja: protuupalni, analgetski i antipiretski. Općenito, NSAIL-ovi su jaki analgetici i antipiretici, ali slabi protuupalni lijekovi. Iako pružaju simptomatsko olakšanje, NSAIL-ovi ne utječu na tijek bolesti.

Osnova djelovanja NSAIL-ova je blokada enzima ciklooksigenaze (COX). To je enzim koji katalizira pretvorbu arahidonske kiseline u prostaglandine, prostacikline i tromboksane. COX ima dvije izoforme: COX 1 koja je konstitutivno izražena u većini tkiva i COX 2 koja se stvara na mjestu upale. Inhibicija COX 1 može rezultirati pojavom toksičnih učinaka na gastrointestinalni, kardiovaskularni, respiratorni i neurološki sustav, te na pojedine organe (koža, jetra, bubreg). Selektivni inhibitori COX 2-koksibi inhibiraju sintezu prostaglandina uz smanjenje gastrointestinalnih nuspojava. Njihova mana je nedostatak kardioprotektivnog učinka zbog inhibicije stvaranja prostaciklina u endotelu krvnih žila. Većina NSAIL-ova koji se danas upotrebljavaju su neselektivni inhibitori obje izoforme COX enzima.

Protuupalno djelovanje posredovano je inhibicijom enzima ciklooksigenaze (COX) koja sudjeluje u sintezi prostaglandina E₂, prostaciklina i tromboksana (30). Smanjena sinteza prostaglandina i prostaciklina dovodi do smanjenja vazodilatacije i posredno smanjenja edema.

Analgetsko djelovanje nastaje zbog smanjene osjetljivosti nociceptora na krajevima živčanih vlakana na medijatore upale kao što su bradikinin i 5-hidroksitriptamin zbog smanjenog stvaranja prostaglandina. Analgezija u slučaju glavobolje postiže se smanjenjem vazodilatacije posredovane prostaglandinima.

Antipiretsko djelovanje nastaje zbog blokade stvaranja interleukina-1 (IL-1) koji ulazi u središnji živčani sustav i povišuje točku temperaturne podešenosti hipotalamusa.

Najčešće korištene NSAIL-ove u reumatološkim bolestima u dječjoj dobi dijelimo u 4 skupine: derivati salicilne kiseline (acetilsalicilna kiselina), derivati acetooctene kiseline (indometacin), derivati propionske kiseline (ibuprofen, naproksen) i oksikami (meloksikam).

Monoterapija NSAIL-ovima u većini slučajeva ne dovodi do dugotrajne remisije i rijetko je u algoritmu dugotrajnog liječenja kroničnih reumatoloških bolesti. Pacijente s teškom kliničkom slikom bi trebalo što prije staviti na terapiju sistemskim steroidima, DMARD-ovima ili biološkim modulatorima, a ne čekati odgovor na terapiju NSAIL-ovima (31).

3.3.2.2 Lijekovi koji utječu na tijek bolesti (DMARD)

Lijekovi koji utječu na tijek bolesti (DMARD), za razliku od NSAIL-ova i glukokortikoida, nemaju brz nastup analgetskih i protuupalnih učinaka. Njihovi korisni učinci očituju se tek nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci nakon početka terapije. Ukoliko se DMARD-ovi počnu koristiti rano u tijeku bolesti mogu poboljšati tijek bolesti.

U skupinu DMARD-ova ubrajamo: metotreksat (MTX), hidroksiklorokin, sulfasalazin, leflunomid, d-penicilamin i soli zlata. Najčešće se upotrebljavaju metotreksat, hidroksiklorokin, sulfasalazin i leflunomid.

Metotreksat je analog folne kiseline i moćni kompetitivni inhibitor nekoliko enzima u ciklusu folne kiseline. Svoj učinak ostvaruje na sistemske i lokalnoj razini. Sistemski učinak očituje se smanjenjem proliferacije stanica i poticanjem apoptoze limfocita T zbog utjecaja na sintezu purinskih i pirimidinskih baza. Pretpostavlja se da je njegovo lokalno imunomodulatorno i protuupalno djelovanje posredovano otpuštanjem endogenog adenoza (32). Standardna doza MTX-a je 10–15 mg/m²/tjedan (33–36), a povećanje iznad te doze nije povezano sa dodatnim korisnim učincima (37). Primjenjuje se oralno i parenteralno (intramuskularno, supkutano). Primjena MTX-a povezana je s određenim nuspojavama kao što su gastrointestinalne smetnje, hepatotoksičnost (porast jetrenih transaminaza, fibroza jetre), česte bakterijske infekcije pluća i kože, herpes zoster. MTX je dokazani teratogeni agens pa je za vrijeme primjene i 3–6 mjeseci nakon primjene MTX-a potrebna istovremena primjena kontracepcije (32).

Svoju primjenu našao je u liječenju JIA-e, SLE-a, vaskulitisa, sarkoidoze, skleroderme i uveitisa.

Hidroksiklorokin je antimalarik prve linije za liječenje kroničnih reumatoloških bolesti u dječjoj dobi. Iako točan mehanizam djelovanja nije poznat, pretpostavlja se da inhibira kemotaksiju leukocita i fagocitozu. Svoju primjenu našao je u liječenju JDM-a i SLE-a, posebice neonatalnog oblika SLE-a zbog njegove sposobnosti prolaženja placente. Primjenjuje se peroralno, u dozi 6.5 mg/kg/dan. Moguća je pojava nekih nuspojava nakon primjene hidroksiklorokina poput žgaravice, mučnine, povraćanja, boli u trbuhu, osipa, noćnih mora i kožnih hiperpigmentacija. Najteža nuspojava je pojava retinalne toksičnosti, ali se ona rijetko javlja.

Sulfasalazin je analog 5-aminosalicilne kiseline koji se prvenstveno koristi u liječenju entezitisa pridruženog artritisu (ErA). Strogo je zabranjen u liječenju sistemskog oblika JIA-e i SLE-a zbog mogućeg izazivanja sindroma aktivacije makrofaga (MAS) (38).

Leflunomid je imunomodulatorni lijek koji inhibira *de novo* pirimidin sintezu inhibirajući enzim dihidroorotat dehidrogenazu (39). Ima slične nuspojave kao MTX (mučnina, proljev, povraćanje). Američka agencija za lijekove ga je svrstala u kategoriju X teratogenih agensa iako su provedene studije bile rijetke i imale oskudne rezultate (40). Smatra se alternativnom opcijom za bolesnike koji ne odgovaraju na terapiju MTX-om.

3.3.2.3 Glukokortikoidi

Najpotentniji protuupalni lijekovi u dječjoj reumatologiji su kortikosteroidi koji su sintetske inačice endogenih glukokortikoida. Koristimo ih u sistemskoj primjeni-oralno (prednizon, prednizolon) i u lokalnoj primjeni- u obliku intraartikularnih injekcija (traimcinolon heksacetonid). Unatoč tome što vrlo brzo ostvaruju protuupalni i analgetski učinak, primjena glukokortikoida u dječjoj dobi mora biti indicirana precizno određenoj skupini bolesnika zbog čestih i teških nuspojava. Nuspojave dugotrajnog korištenja glukokortikoida uključuju: zastoj u rastu, Cushingov sindrom, hipertenziju, imunosupresiju, limfopeniju i neutrofiliju, promjene na kostima (osteoporoza, avaskularna nekroza), promjene središnjeg živčanog sustava (psihoza, poremećaji raspoloženja i ponašanja), očne promjene (katarakta, glaukom) i metaboličke promjene (intolerancija glukoze, metabolička alkalozna, gubitak proteina mokraćom). U svrhu sprječavanja ovih nuspojava, preporučuje se lokalna primjena glukokortikoida u obliku intraartikularnih injekcija (IAS), dok je sistemska primjena ovih lijekova ograničena na akutnu fazu sistemskog oblika JIA-e i teže kliničke slike poliartikularnog oblika JIA-e. Infekcije i druge ozbiljne komplikacije nakon primjene IAS javljaju se iznimno (41). Primjenom IAS-a postiže se potpuna remisija u 58-82% slučajeva u kojima su zahvaćeni veliki zglobovi (koljena, gležnjevi, kukovi, ramena i laktovi) (42,43), a u 74% slučajeva sa oligoartikularnim oblikom JIA-e nakon primjene IAS-a moguće je u potpunosti prekinuti uzimanje svih oralnih lijekova (41). Primjena IAS-a također ima određene nuspojave kao što su hipopigmentacija i atrofija kože na mjestu injiciranja, pogotovo na koži malih zglobova (interfalangealni zglobovi) i asimptomatske kalcifikacije zglobova nakon više uzastopnih injekcija (44,45).

3.3.2.4 Citotoksični lijekovi

Citotoksični lijekovi interferiraju sa ciklusom stanice koja se brzo dijeli. Njihovo protuupalno i imunosupresivno djelovanje nastaje zbog interferencije stanica imunološkog podrijetla, poglavito limfocita T. Citotoksični lijekovi su maksimalno učinkoviti u sprječavanju imunološkog odgovora kad se vrijeme primjene podudara s proliferativnom fazom staničnog ciklusa pojedinih stanica imunološkog sustava. U

ovu skupinu ubrajamo: azatioprin, ciklofosfamid, mikofenolat mofetil, ciklosporin, takrolimus i sirolimus. Citotoksični lijekovi se rijetko upotrebljavaju od dolaska bioloških lijekova na tržište.

3.3.2.5 Biološki lijekovi

Primjenom bioloških lijekova nastupila je nova era u liječenju dječjih reumatoloških bolesti. Nakon otkrića signalnih proteina koji sudjeluju u upali sinovijalne ovojnice, došlo je do razvoja monoklonalnih protutijela na proupalne citokine kao što su TNF- α , IL-6 i IL-1. Zbog mogućih pratećih nuspojava biološke terapije (ozbiljne infekcije, povećan rizik od maligniteta), biološki lijekovi su ograničeni na bolesnika s lošim odgovorom na standardnu terapiju.

Prva linija biološke terapije su inhibitori čimbenika tumorske nekroze (anti-TNF): etanercept, adalimumab, infliximab. Čimbenik tumorske nekroze (TNF- α) aktivira druge proupalne citokine i kemokine, utječe na ekspresiju adhezivnih molekula staničnog endotela, potpomaže angiogenezu, suzbija djelovanje limfocita T, sudjeluje u nastanku boli (46,47). Zbog svega navedenog, TNF- α se smatra najvažnijim proupalnim citokinom.

IL-6 također spada u najvažnije proupalne citokine kao i TNF- α . Proupalni učinak ostvaruje lokalnim i sistemskim djelovanjem. Na lokalnoj razini aktivira leukocite i potiče stvaranje protutijela. Sistemsko djelovanje očituje se poticanjem upalnog odgovora, disregulacijom metabolizma lipida, itd. (48). Najvažniji predstavnik inhibitora IL-6 je tocilizumab.

IL-1 je treći predstavnik skupine najvažnijih citokina. Osim proupalnog djelovanja, IL-1 aktivira i hondroците i osteoklaste (49,50). U inhibitore IL-1 ubrajamo: anakinra, canakinumab i rilonacept.

3.3.3 Fizikalno liječenje

Integralni dio liječenja bolesnika s kroničnim reumatološkim bolestima svakako predstavlja i fizikalna terapija. Započinje se odmah po prestanku bolnosti zahvaćenih zglobova jer je cilj fizikalne terapije sprječavanje nastanka deformiteta, očuvanje opsega pokreta i održavanje zglobne pokretljivosti.

3.3.4 Dodaci prehrani

Bitna komponenta zbrinjavanja reumatološkog bolesnika je primjena dodataka prehrani i vitamina kao što su: kalcij, vitamin D, folna kiselina, željezo. Henderson i Lovell predložili su upotrebu 4 parametra u *screening*-u reumatoloških bolesnika na proteinsko-energetsku malnutriciju: težina ispod 5. percentile, indeks težine za visinu ispod 80.percentile, opseg nadlaktice ispod 5. percentile i serumski album manji od 28g/L. Prisutnost 2 od 4 navedena parametra sugerira potrebu za detaljnom procjenom nutritivnog statusa (51).

3.4 Komplementarne i alternativne metode (KAM)

3.4.1 Općenito o KAM-u

Pod pojmom komplementarne i alternativne metode (KAM) smatramo sve metode liječenja koji nisu dio standardne medicinske prakse (52). One uključuju sve proizvode i procedure koje su na raspolaganju bolesniku, a nisu propisane od strane doktora medicine. Najčešće korištene KAM su: tvari biljnog porijekla, ortomolekularna terapija, kineska i indijska medicina, apiterapija i neke druge vrste terapija poput homeopatije, bioenergije, meditacije i sl.

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) 70-80% svjetske populacije koristi neki oblik KAM-a, ponajprije tvari biljnog porijekla (53).

Među najčešćim razlozima za korištenje KAM-a jesu: izostanak oporavka nakon primjene sintetičkih lijekova u kroničnim bolestima, povećani broj nuspojava sintetičkih lijekova, visoke cijene lijekova na tržištu, pojava novih bolesti i rezistencija mikroba na sintetičke lijekove (54).

Osim u odrasloj populaciji, primijećeno je sve češće korištenje KAM-a među pedijatrijskom populacijom, prvenstveno među djecom oboljelom od kroničnih bolesti. U nastavku će biti prikazani najčešće korišteni oblici KAM-a u liječenju reumatoloških bolesti u dječjoj dobi.

3.4.2 Tvari biljnog porijekla

Liječenje tvarima biljnog porijekla nazivamo fitoterapijom. Pod tim pojmom obuhvaćeno je liječenje bolesti i/ili simptoma cjelovitim biljakama, njihovim dijelovima (korijen, cvijet, list) i prerađevinama (eterična ulja, ekstrakti). Fitoterapijske pripravke najčešće nalazimo u obliku čajeva, tinktura, masti i kapsula. Fitoterapija spada u najstarije oblike liječenja. Ljudi su koristili ljekovito bilje u medicinske svrhe od pamtivijeka, a takvo znanje se prenosilo usmenom predajom.

Prema podacima SZO, fitoterapija je jedan od najčešće korištenih oblika KAM-a (53). Procjenjuje se da je primjena fitoterapije u liječenju kroničnih bolesti djece također u zamahu. Pregledom literature može se uočiti veliki broj fitoterapijskih pripravaka koji se mogu upotrebljavati za liječenje kroničnih reumatoloških bolesti u dječjoj dobi. Za liječenje reumatoloških bolesti najčešće se upotrebljavaju fitoterapeutske pripravke za koje se smatra da imaju protuupalno, analgetsko i antiedematozno djelovanje. S obzirom na izrazito velik broj takvih pripravaka, u nastavku su prikazani samo neki od najčešće korištenih.

Kurkuma (lat. *Curcuma longa*) ili indijski šafran pripada porodici đumbirovki. Osim što se koristi kao začim, prirodno bojilo, pesticid i u kozmetici, za kurkumu se smatra da posjeduje brojna ljekovita svojstva od kojih su za liječenje reumatoloških bolesti najbitnija protuupalna, antioksidativna i antimikrobna. Studija iz 2004.godine pokazala je da kurkuma uistinu posjeduje protuupalno svojstvo i da predstavlja dobru alternativu sintetičkim protuupalnim lijekovima kao što su npr. NSAID-ovi (55).

Đumbir (lat. *Zingiber officinale*) je gomoljasti korijen koji se u ljekovite svrhe rabi već stoljećima. Svoju primjenu u liječenju reumatoloških bolesti našao je kao analgetik, antimikrobni i protuupalni lijek. U liječenju artritisa đumbir se često koristi u obliku obloga.

Gavez (lat. *Symphytum officinale*) pripada skupini korovskih višegodišnjih biljki čiji se korijen upotrebljava u ljekovite svrhe. Gavez sadrži alantoin, tanine, sluzi i pirolizidinske alkaloidne. Kao fitoterapeutik, gavez se koristi kao protuupalni lijek i kao proliferativno sredstvo za rast kostiju. Osim toga, gavez je dokazano ljekovito sredstvo za bolne zglobove i mišiće, oštećene tetive (56). Ta ljekovita svojstva pripisuju se alantoinu (57). Iako posjeduje ljekovita svojstva, zbog hepatotoksičnog i

kancerogenog učinka pirolizidinskih alkaloida, njegova je upotreba ograničena na topikalnu primjenu na neoštećenu kožu (58).

Vražja kandža (lat. *Harpagophytum procumbens*) je gomoljasta biljka koja pripada skupini sezama. Sastav joj čine iridoidi, derivati feniletanola, ugljikohidrati i gorke tvari. Ljekovita svojstva vražje kandže pripisuju se njenom protuupalnom, analgetskom i antipiretskom djelovanju. Koristi se uglavnom u obliku masti, krema i čaja.

Gospina trava (lat. *Hypericum perforatum*) ili kantarion je od davnina poznata kao ljekovita biljka. Sadrži hipericin, pseudohipericin, flavonoide, procijanidin i gorke tvari. Upotrebljava se kao analgetski lijek u reumatološkim bolestima, no zbog fototoksičnih svojstava hipericina se ne preporuča se izlaganje UV zračenju do 12 sati nakon primjene na kožu (59).

Ehinacea je koljeno biljaka od kojih se samo 3 vrste koriste u fitoterapiji: *Echinacea angustifolia*, *Echinacea pallida* i *Echinacea purpurea*. Upravo za *Echinacea purpurea* se smatra da ima snažno imunomodulacijsko, analgetsko i protuupalno djelovanje. Osim što je kontraindicirana u autoimunim bolestima, upotreba ehinaceje se ne preporuča u djece mlađe od 12 godina zbog mogućih jakih alergijskih reakcija (60). Unatoč preporukama, ehinacea je jedna od najčešće upotrebljavanih fitoterapeutika.

Aronija je biljka u skupini ribiza. Smatra se najjačim oksidativnim sredstvom u skupini bobičastog i orašastog voća. Bogata je flavonoidima, mineralima, folnom kiselinom, vitaminima C i E. Zbog velike količine antioksidansa, vitamina C i E smatra se da ima protuupalno djelovanje.

Oblozi od kupusa predstavljaju jedan od najstarijih narodnih sredstava za upaljene zglobove. Kupus obiluje raznim vitaminima, ponajviše vitaminom C i A, zatim folnom kiselinom i mineralima poput magnezija, željeza, fosfora, kalcija, natrija i kalija. Kao protuupalno sredstvo u narodnoj medicini često se koristi i svinjska mast.

Češnjak (lat. *Allium sativum*) ili bijeli luk je jedna od najstarijih kultiviranih biljaka. Smatra se da posjeduje antimikrobno djelovanje zbog alicina.

Osim navedenih ljekovitih biljaka, u fitoterapiji koriste se još brojne druge biljke. Bez obzira na dugu tradiciju korištenja ljekovitog bilja u liječenju reumatoloških bolesti i

simptoma, tek ih je nekolicina prihvaćena kao dio medicine utemeljene na dokazima (eng. *evidence-based medicine*). Izrazito je bitno da se medicinsko osoblje informira o navikama korištenja fitoterapijskih pripravaka svojih bolesnika zbog mogućih interakcija takvih pripravaka s propisanom terapijom od strane doktora medicine.

3.4.3 Ortomolekularna terapija

Ortomolekularna terapija pripada skupini komplementarnih i alternativnih metoda (KAM) liječenja bolesti. Termin ortomolekularna znači “točno određene molekule u točno određenoj količini”, a uveo ga je 1968. god. Linus Pauling, dobitnik Nobelove nagrade za kemiju (61). Prema Paulingovom razmišljanju, tvari koje normalno nalazimo u ljudskom tijelu (vitamini, minerali, aminokiseline, masne kiseline i sl.) nužno su korisne za tijelo i reguliranjem koncentracija tih tvari možemo promijeniti tijek nekih bolesti, prvenstveno psihičkih.

Koncept ortomolekularne terapije danas se osniva na regulaciji koncentracije tih tvari optimalnim unošenjem prehranom ili suplementacijom u svrhu očuvanju zdravlja i sprječavanju nastanka bolesti. Prema tom konceptu bolest nastaje zbog nepovoljnog okoliša tijela uzrokovanog manjkom tvari koje inače nalazimo u ljudskom tijelu. Korištenjem vitamina, minerala, aminokiselina, masnih kiselina, elemenata u tragovima ispravlja se njihov disbalans u tijelu, stvara se povoljan okoliš tijela i na taj način štitimo i/ili liječimo od bolesti.

Iako ortomolekularna terapija koristi tijelu poznate tvari od kojih neke imaju dokazane mnogobrojne koristi (npr. vitamin B6 za liječenje napadaja precipitiranih manjkom tog enzima, dijetna prehrana u liječenju fenilketonurije), primjena tih tvari podrazumijeva se u dozama koje su višestruko veće od preporučenih dnevnih doza (RDA). U literaturi se spominju mnoge bolesti koje predstavljaju indikaciju za korištenje ortomolekularne terapije (npr. Raynaudov sindrom, osteoporoza, tumori, metabolički poremećaji, itd), no znanstveni radovi koji su proučavali štetu i/ili korist od njenog korištenja nisu brojni i pokazuju oprečne rezultate (62). Stoga ortomolekularna terapija ne pripada tzv. medicini utemeljenoj na dokazima (eng. *evidence-based medicine*).

S druge strane, neke tvari ortomolekularne terapije (npr. niacin, kolekalciferol, tokoferol) mogu biti toksične u velikim količinama. Unatoč tome, interes bolesnika za ortomolekularnom terapijom raste.

Zbog svega navedenog potrebno je nastaviti proučavati koristi i štetnosti ortomolekularne terapije u svrhu definiranja točnih preporuka za korištenje iste.

3.4.4 Tradicionalna kineska i indijska medicina

Tradicionalna kineska medicina je dobro razvijeni medicinski sustav koji se prakticira u Kini već više tisuća godina. Počeci tradicionalne kineske medicine vežu se za razdoblje otprilike 3000 godina prije Krista, a njeni se principi prenose s koljena na koljeno uz stalni razvoj.

Prema tradicionalnoj kineskoj medicini ljudsko tijelo treba se promatrati kao odvojenu cjelinu i kao cjelinu povezanu sa prirodom. Kako bi se očuvalo zdravlje i spriječile bolesti, potrebno je uspostaviti ravnotežu između pojedinih sustava u tijelu i između tijela i prirode. Ukoliko dođe do poremećaja tih ravnoteža, nastupa stanje bolesti. Prevencija nastanka bolesti integralni je dio tradicionalne kineske medicine.

Osnovni koncepti tradicionalne kineske medicine temelje se na načelima *yin-yang* i teoriji 5 elemenata. U kontekstu medicine, *yin* i *yang* predstavljaju dvije suprotne sile koje su međusobno u ravnoteži. Nestankom te ravnoteže, pojavljuju se simptomi obilježeni dominacijom jedne sile. Dominacija *Yang*-a iskazuje se osjećajem napetosti, prevelike vrućine, aktivacijom simpatikusa. S druge strane, dominacija *Yin*-a iskazuje se umorom, hladnoćom, letargijom, aktivacijom parasimpatikusa.

Teorija 5 elemenata predstavlja jedan od najkompleksnijih sustava u tradicionalnoj kineskoj medicini. Prema toj teoriji, svijet se sastoji od 5 osnovnih elemenata: voda, vatra, zemlja, drvo i metal. Ti elementi omogućavaju ravnotežu *Yin*-a i *Yang*-a. Svaki od 5 elemenata predstavlja neke od organa, a interakcijom elemenata objašnjena je interakcija između pojedinih organa.

Tradicionalna kineska medicina obuhvaća: ljekovito bilje, akupunkturu, akupresuru i druge vrste masaža, vježbe disanja *Qigong* i određenu vrstu dijetne prehrane.

Ljekovito bilje dio je tradicionalne kineske medicine i uključuje biljke, minerale i životinjske proizvode. Iako svaki preparat ima svoju indikaciju za upotrebu, u većini slučajeva ljekovito se bilje koristi u različitim kombinacijama.

Akupunktura podrazumijeva inserciju igala dužine 2-4 cm i veličine 0.22-0.25 u promjeru u posebno određena mjesta u tijelu. Takvom pažljivo određenom insercijom pokušava se promijeniti tok energije u tijelu i time promijeniti tijek bolesti.

Akupresura i druge vrste masaža podrazumijevaju pritiskanje određenih točaka u tijelu u svrhu mijenjanja toka energije u tijelu. Masažama je također moguće razgibati zglobove i relaksirati mišiće.

Qigong u prijevodu znači “energetski rad”, “vježbe disanja”. Predstavlja metodu meditacije kombiniranu sa pokretima tijela u svrhu postizanja ravnoteže *Yin-a* i *Yang-a*.

Dijetna prehrana integralni je dio tradicionalne kineske medicine i često se kombinira s ostalim tehnikama, a vrsta dijetne ovisi o bolesti.

Iako se u Kini tradicionalna kineska medicina integrirala u konvencionalnu zapadnjačku medicinu, u razvijenim zemljama zapada, ona još uvijek pripada kategoriji komplementarnih i alternativnih metoda (KAM) liječenja bolesti.

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) napravila je listu od 40 stanja i/ili bolesti u kojima je tradicionalna kineska medicina pokazala uspjeh, a neka od njih su: fibromialgija (63), migrena (64), neoplastična bol, mučnina i povraćanje (65).

Preparati i zahvati koji pripadaju tradicionalnoj kineskoj medicini nemaju zabilježenih mnogo nuspojava, pogotovo ukoliko se upotrebljavaju na pravilan način i u pravim dozama (66,67).

Unatoč tome, potrebno je da liječnici i ostali medicinski djelatnici budu kvalitetno informirani o navikama korištenja tradicionalne kineske medicine bolesnika. To je nužno jer takvi preparati i zahvati mogu imati interakcije s lijekovima koji pripadaju konvencionalnoj zapadnjačkoj medicini.

S obzirom na sve veći broj znanstvenih radova koji prikazuju uspjehe tradicionalne kineske medicine u liječenju bolesti i očuvanju zdravlja, raste interes liječnika zapadnjačke medicine za metodama tradicionalne kineske medicine, poglavito akupunkture.

Za pretpostaviti je da će zapadnjačka medicina u budućnosti uključiti veliki dio tradicionalne kineske medicine u svoju praksu.

Indijska (ayurvedska) medicina smatra se jednom od najstarijih medicinskih praksi u svijetu. Na Sanskritu termin *Ayurveda* dolazi od riječi *ayur* što znači “život” i *veda* što znači “znanje”. U drevnim spisima na Sanskritu piše da je znanje o *Ayurvedi* vječno, a prenosi se sa koljena na koljeno.

Indijska medicina smatra se medicinskom praksom koja objedinjuje fizičko, psihičko, filozofsko, etičko i duhovno zdravlje (68).

Znanje o indijskoj medicini sadržano je u 3 knjige: *Caraka Samhita*, *Sushruta Samhita*, *Ashtanga Hridaya*. Prema indijskoj medicini, zdravlje je rezultat fine ravnoteže između duha, uma i tijela. Indijska medicina prvenstveno se bavi prevencijom nastanka bolesti i očuvanjem zdravlja. Prema *Ayurvedi*, svaka osoba sadrži u sebi 5 elemenata koje inače nalazimo u svemiru: vatra, voda, zemlja, zrak i prostor.

Kombinacije spomenutih elemenata čine 3 životne sile (*doshe*) koje vrše kontrolu nad životnim funkcijama: *Vata dosha* (prostor i zrak), *Pitta dosha* (vatra i voda), *Kapha dosha* (voda i zemlja) (69). *Vata dosha* kontrolira sustav za pokretanje, *Pitta dosha* kontrolira metabolizam, a *Kapha dosha* kontrolira strukturu tijela. Svaki pojedinac nasljeđuje svoju kombinaciju *dosha* iako je samo jedna dominantna. Nastanak bolesti povezuje se s poremećajem ravnoteže između *dosha* svakog pojedinca.

Upravo iz tih razloga, liječenje bolesti u indijskoj medicini zahtijeva individualni pristup. U moguće modalitete liječenja ubrajamo: ayurvedsku prehranu, ayurvedske biljke, ayurvedska čišćenja, ayurvedske masaže i tretmane.

Bez obzira što se ayurvedska medicina široko koristi u Indiji i istočnim zemljama, ona još uvijek ne pripada medicini utemeljenoj na dokazima (eng. *evidence-based medicine*).

Iako se u literaturi mogu naći podaci da neki tradicionalni biljni preparati pokazuju bolji uspjeh u liječenju nekih kroničnih bolesti (poglavito autoimunih) od modernih lijekova (70), takvih znanstvenih radova nema dovoljno.

S obzirom da se u današnje vrijeme medicina susreće s problemom proizvodnje novih efikasnih lijekova, a da su neka istraživanja pokazala da pojedini indijski biljni preparati sadrže toksično visoke razine teških metala poput žive, arsena i olova (71), potrebno je nastaviti ulagati u buduća istraživanja.

3.4.5 Apiterapija

Apiterapija je znanost o liječenju pčelinjim proizvodima. Pripada skupini komplementarnih i alternativnih metoda (KAM) liječenja bolesti. Riječ apiterapija dolazi od latinskih riječi *apis*- pčela i *therapia*- terapija, liječenje. O prvim primjenama apiterapije saznajemo iz medicinskih papirusa iz Egipta davne 1550.god.pr.Kr. gdje je med korišten u liječenju rana (72).

Danas apiterapija podrazumijeva korištenje meda, propolisa, pčelinjeg otrova, voska, matične mliječi i fermentirane peludi u svrhu prevencije i liječenja različitih bolesti.

Med predstavlja jedan od najkorištenijih proizvoda apiterapije. Prirodni med ima preko 300 sastojaka, ali glavninu čine šećeri fruktoza, glukoza i mala količina fruktooligosaharida (73,74). Njegov okus i boja variraju ovisno o njegovom geografskom podrijetlu. Za potpuno ostvarenje dobrobiti prirodnog meda potrebno je koristiti med iz lokalne zajednice. Med ima jaka antimikrobna svojstva i izvrsno liječi rane (75). Osim toga, med ima protuupalno, gastro-, hepato- i kardioprotektivno djelovanje (76,77).

Propolis je smjesa smole koju pčele prikupljaju s pupoljaka biljaka i kore stabala. Ova ljepljiva tvar koja inače služi pčelama da zatvore neželjene pukotine u košnici ima

mnogo korisnih svojstava u medicini. Glavninu sastava propolisa čine smola, eterična ulja, pelud, minerali, enzimi i organske kiseline. Propolis ima antibakterijsko, antivirusno, antimikotično, antiseptičko, anestetičko i antioksidativno djelovanje (78).

Pčelinji otrov (apitoksin) ima preko 60 sastojaka od kojih su većina protuupalni, antimikrobni i tvari s antioksidativnim djelovanjem (79). Najčešća upotreba otrova vezana je uz liječenje artritisa (80) i postherpetične neuralgije (81). Pčelinji otrov upotrebljava se transdermalnom injekcijom ili ubodom pčele. Takav način upotrebe povezan je s mogućim alergijskim reakcijama i opasnošću od razvoja anafilaksije.

Pčelinji vosak je prirodni vosak kojeg proizvode pčele iz roda *Apis*, a njegov kemijski sastav čine esteri masnih kiselina i različiti dugolančani alkoholi. Osim u kozmetici, pčelinji vosak se od davnina koristi kao tvar sa antibakterijskim (82) i antifungalnim (83) djelovanjem, poglavito u liječenju kožnih infekcija i psorijaze (84).

Matična mliječ je sekret hipofaringealne žlijezde mlade pčele. Bogata je mineralima, vitaminima, ugljikohidratima i proteinima (85). Osim antimikrobnog djelovanja (86), matična mliječ pokazuje i imunomodulatorno djelovanje (87).

Fermentirana pelud (perga) je pelud koju pčele nakon sakupljanja sa cvijeta biljaka unose u košnicu i prerađuju sekretima svojih žlijezda. Sastoji se od otprilike 250 sastojaka od kojih su najvažniji aminokiseline, lipidi, vitamin, makro- i mikronutrijenti i flavonoidi (88,89). Takva pelud ima mnogobrojna korisna svojstva u medicini: antifungalno, antivirusno, protuupalno, imunostimulirajuće i lokalno analgetsko djelovanje (90, 91).

Iako se u literaturi o apiterapiji može pronaći veliki broj znanstvenih radova, zbog rastućeg trenda korištenja pčelinjih proizvoda u medicini i svih dobrobiti koje ona nosi, potrebno je nastaviti istraživati na ovom polju kako bi se donijele kvalitetne i stručne preporuke za korištenje iste.

3.4.6 Ostale KAM metode

3.4.6.1 Akvaterapija

Akvaterapija, poznata kao i hidroterapija, široko je rasprostranjen oblik liječenja koji pripada skupini komplementarnih i alternativnih metoda (KAM). Od 20. stoljeća nadalje razvili su se mnogobrojni oblici akvaterapije u liječenju kroničnih bolesti (92). Neki od njih su: saune, vrtložne kupke, podvodne masaže, sjedeće kupke, kabine s lažnim zrakom, terapijski bazeni, imerzijske kupke, irigacije kolona. Ovaj oblik terapije najčešće se provodi u plitkim bazenima s vodom temperature 36-37°C. U sklopu akvaterapije izvode se vježbe rastezanja, povećanja opsega pokreta, stabilnosti i vježbe s otporom. U izvođenju takvih vježbi voda predstavlja jedinstveni medij koji omogućava izvođenje pokreta s manjim opterećenjem zglobova. Akvaterapija ima više mehanizama djelovanja: termalni, mehanički, kemijski i psihološki. Način vježbanja prilagođava se za svakog bolesnika na individualnoj razini. Akvaterapija se najčešće koristi u liječenju spinalne boli (93), muskuloskeletne boli, u rehabilitaciji neuroloških bolesnika (94), kao dio postoperativnog liječenja nakon ortopedskih zahvata.

Osim smanjenja fizičkih simptoma, akvaterapija je povezana s poboljšanjem u psihološkom aspektu. Upravo zbog toga kombiniranje standardne terapije i akvaterapije moglo bi pridonijeti poboljšanju terapijskih ishoda pojedinih bolesnika.

3.4.6.2 Homeopatija

Termin homeopatija uveo je njemački liječnik Samuel Hahnemann u 18.stoljeću pod pretpostavkom "Slično se sličnim liječi" (lat. *Similia similibus curentur*). Homeopatija je dio komplementarnih i alternativnih metoda (KAM) liječenja bolesti, a osniva se na upotrebi otopina s vrlo niskom koncentracijom otopljenih tvari. Homeopatija pokušava pokrenuti samoiscjeljujuće mehanizme upotrebom pripravaka koji se prilagođavaju osobi na mentalnim, emocionalnim i fizičkim razinama. Sastav homeopatskog pripravka određuje homeopat, a može sadržavati tvari biljnog,

životinjskog, mineralnog i mikrobiološkog podrijetla. S obzirom da se simptomi homeopatijom liječe pripravcima koji su slični tvarima koje su izazvale te simptome, klinička slika se na početku korištenja homeopatije pogoršava, nakon čega nastupi poboljšanje. Zagovornici homeopatije smatraju da homeopatija ima široku primjenu (poglavito u kroničnim bolestima) i da nema kontraindikacija i nuspojava.

Izrazito niske koncentracije otopljene tvari razlozi su zbog kojih znanstvena zajednica smatra homeopatiju pseudoznanosti i učinke homeopatije pripisuje placebo efektu (95). Zbog svega navedenog, homeopatija ne pripada medicine utemeljenoj na dokazima (eng. *evidence-based medicine*).

3.4.6.3 Bioenergija

Bioenergija se smatra jednom od najstarijih metoda komplementarnih i alternativnih metoda (KAM). Bioenergija kombinira vježbe disanja, psihološke i fizičke vježbe u svrhu oslobađanja tijela negativne energije. Negativna energija, odnosno poremećaj normalnog toka energije u ljudskom tijelu dovodi do stvaranja blokova energije i razvitka bolesti. Polaganjem ruke (tzv. "kraljevski dodir") odnosno manualnom manipulacijom bionergetičari "odvode" negativnu energiju i smatraju da tako liječe bolesti. Bioenergetičar je sposoban "upravljati" tom energijom, odnosno on ju može fokusirati i disperzirati. S obzirom da je osnovni cilj bioenergije potaknuti rad imunološkog sustava kako bi se on sam borio protiv bolesti, bioenergetičaru nije bitna dijagnoza bolesti za provođenje tretmana. Iako se bioenergija ubraja u jednu od najčešće korištenih metoda KAM, ne postoje znanstveni dokazi koji govore o njenoj korisnosti.

3.4.6.4 Informoterapija

Informoterapija je relativno nova grana komplementarnih i alternativnih metoda (KAM) koja se bavi istraživanjem utjecaja informacije na procese u

organizmu. Prve postavke informoterapije postavio je dr. sc. Zinovij Skripnjuk rekavši da stanice međusobno komuniciraju i da bolest nastaje ukoliko se ta komunikacija prekine. Prema Skripnjuku, stanice komuniciraju valovima određene frekvencije koji uvjetuju njene metaboličke procese. Sukladno tome, poremećaji u elektromagnetskom spektru frekvencija dovode do nastanka bolesti.

Glavni zadatak informoterapije je uspostaviti pravilnu komunikaciju između stanica. Izvor informacija o biološkoj frekvenciji zdravih stanica predstavlja mikoprocesor koji "podsjeća" stanice na ponovnu uspostavu normalnog rada i funkcioniranja. Da bi oštećene stanice dobile informaciju potrebno je unijeti nosače informacija u obliku granula prema uputama informoterapeuta. U prvim tjednima primjene informoterapije, tzv.fazi čišćenja, dolazi do odbacivanja toksičnog materijala na staničnoj razini. Jedan ciklus korekcije u sklopu informoterapije traje 21 dan, a broj ciklusa se određuje individualno. U literaturi o informoterapiji kao indikacije za primjenu spominju se: kronični umor, tegobe s lokomotornim sustavom, depresija, migrene, itd. Prema informoterapeutima, izbacivanjem toksičnog materijala stanica dolazi do poboljšanja rada imunološkog sustava, smanjenja kroničnog umora, vraćanja energije i poboljšanja raspoloženja.

Za primjenu informoterapije u liječenju bolesti nema znanstvenih dokaza.

3.4.6.5 Molitva

Molitva predstavlja jednu od najčešće korištenih komplementarnih metoda. Pripada duhovnoj medicini za koju se smatra da se vjerom u Boga, neovisno o vjerskom sustavu, potiče ozdravljenje. Pokazano je da molitva i duhovnost pružaju dobar oslonac za suočavanje s problemima (96).

Zbog toga što bolesnici nekad tumače da bi uzimanje standardne terapije bilo protiv Božje volje, potrebno je dobro se informirati o stavovima bolesnika po pitanju vlastite bolesti.

3.4.6.6 Terapija uz pomoć životinja

Terapija uz pomoć životinja (AAT) predstavlja novi oblik terapije koji koristi životinje u svrhu rehabilitacije i poboljšanja socijalnog, kognitivnog i emocionalnog aspekta života. Najčešće korištene životinje su kućni ljubimci, domaće životinje i morski sisavci (najčešće dupini). Da bi se životinja mogla koristiti u terapiji potrebno je da bolesnik i odabrana životinja uspostave vezu i osjećaj ugone tijekom druženja. U pedijatrijskoj populaciji za tu svrhu najbolje je koristiti kućne ljubimce bolesnika. Vrsta životinje koja će se koristiti u AAT-u određuje se na temelju terapijskih ciljeva i plana liječenja, međutim najčešće korištene životinje jesu psi i mačke.

Iako je AAT nova metoda liječenja koja pokazuje dobre rezultate, nažalost, još uvijek nije u širokoj primjeni.

3.4.6.7 Meditacija i afirmacija

Meditacija predstavlja skupinu vježbi u kojima se sva pažnja planski usmjerava prema određenom sadržaju. Riječ meditacija dolazi od latinske riječi meditation što znači razmišljanje, usredotočenje. Obuhvaća širok spektar značenja koji dolaze iz istočnih religija. U tradicionalnom shvaćanju, meditacija se veže za filozofsko-teološka uvjerenja pojedinih vjerskih skupina, ali moderna shvaćanja prihvaćaju meditaciju kao oblik rekreacije, terapije i samoterapije. Pokazano je da meditacija može pomoći bolesniku u uspješnom suočavanju sa stresom od same bolesti (97). Iako postoji nekoliko tehnika meditacije, najčešće primjenjivana je tehnika fokusirana na disanje. Pokazano je da korisnici meditacije imaju značajno smanjenu razinu tjeskobe, depresije, somatskih simptoma i da postižu bolju kontrolu kvalitete života (98,99).

Među najčešće indikacije za koje bolesnici počnu meditirati su: kronična bol, kao dio psihoterapije, hipertenzija i kardiovaskularne bolesti.

Meditacija je prihvaćena kao terapija za kroničnu bol (100), a pokazano je i da ublažava simptome fibromialgije, umora kod multiple skleroze i nekih epilepsija

rezistentnih na liječenje lijekovima (101-104). Dobrobiti meditacije pripisuju se placebo efektu.

O korisnosti meditacije ne postoji puno znanstvenih radova jer je nemoguće provesti dvostruko slijepo ispitivanje s obzirom da ne postoji placebo ekvivalent meditaciji. Bez obzira na to, meditacija se sve više prihvaća u zapadnjačkoj medicini. Naposljetku, meditacija se koristi i nastaviti će se koristiti iz istih razloga zbog kojih je i prihvaćena u brojnim kulturama - pomaže postizanju emocionalne stabilnosti i bolje kvalitete života.

Uz meditaciju, bolesnici često koriste afirmaciju koja predstavlja seriju kratkih izjavnih rečenica. Izgovaranjem takvih rečenica pokušavaju se zamijeniti negativna uvjerenja pozitivnima koja su blagotvorna. Ponavljanjem afirmativnih rečenica osoba se fokusira na cilj što pomaže u ostvarenju mentalnog, a potom i fizičkog blagostanja. Afirmacija je prihvaćena u medicini kao dio psihoterapijskih tehnika.

3.4.6.8 Neurolingvističko programiranje

Termin neurolingvističko programiranje stvoren je 70-ih godina 20. stoljeća u SAD-u, a označava "programiranje" naučenih obrazaca ponašanja komunikacijom u svrhu postizanja određenih ciljeva u životu. Često se koristi kao dio psihološke potpore kroničnim bolesnicima. Nema znanstvenih dokaza o učinkovitosti neurolingvističkog programiranja.

3.4.6.9 Haloterapija

Haloterapija je dio KAM-a kojom se uz pomoć aerosola soli pokušavaju liječiti uglavnom respiratorne i kožne bolesti, a često služi kao metoda podizanja imuniteta. Nema znanstvenih dokaza o učinkovitosti haloterapije u liječenju kroničnih reumatoloških bolesti.

4 Hipoteza

Roditelji djece oboljele od kroničnih reumatoloških bolesti često koriste komplementarne i alternativne metode (KAM) u liječenju bolesti svoje djece.

5 Opći i specifični ciljevi rada

Opći cilj ovog rada bio je istražiti koriste li i u kojoj mjeri KAM roditelji djece oboljele od kroničnih reumatoloških bolesti.

Specifični ciljevi ovog rada jesu:

- Odrediti stupanj obrazovanja roditelja djece oboljele od kroničnih bolesti i utvrditi postoji li povezanost između stupnja obrazovanja i korištenja KAM-a
- Utvrditi postoji li povezanost između dužine trajanja bolesti do trenutka istraživanja i korištenja KAM-a
- Utvrditi okvir mjesečnih financijskih primanja i utvrditi postoji li povezanost između imovinskog statusa ispitanika i korištenja KAM-a
- Saznati u kojoj mjeri kronične reumatološke bolesti ograničavaju bolesnike u svakodnevnom funkcioniranju i utvrditi postoji li povezanost između stupnja ograničenja i korištenja KAM-a
- Odrediti koje su najčešće korišteni KAM-ovi u odabranom uzorku
- Odrediti koje su najčešće dijagnoze kroničnih reumatoloških bolesti u dječjoj dobi povezane s korištenjem KAM-a
- Saznati koji su najčešći razlozi koji motiviraju roditelje da počnu koristiti KAM u liječenju kroničnih bolesti svoje djece u odabranom uzorku
- Saznati koji su najčešći izvori informacija o KAM-u roditeljima djece oboljele od kroničnih bolesti
- Odrediti u kojoj mjeri roditelji djece oboljele od kroničnih bolesti koji koriste ili su koristili KAM o tome informiraju nekog od medicinskog osoblja (nadležni dječji reumatolog, odabrani liječnik pedijatar ili specijalist obiteljske medicine, medicinske sestre i farmaceut)

- Saznati jesu li i u kojoj mjeri roditelji djece oboljele od kroničnih bolesti koji su koristili KAM primjetili neželjene nuspojave, a koje su povezali s korištenjem KAM-a
- Saznati koliko roditelji djece oboljele od kroničnih bolesti misle da je u liječenju pomogla standardna terapija koju je propisao nadležni dječji reumatolog
- Saznati koliko roditelji djece oboljele od kroničnih bolesti misle da su u liječenju pomogli KAM-ovi

6 Ispitanici i metode

6.1 Oblikovanje i etički aspekti istraživanja

Provedeno je presječno istraživanje u razdoblju od početka travnja do polovice svibnja 2017. godine na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice. Ovo istraživanje odobrilo je Etičko povjerenstvo KBC Sestre milosrdnice i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Pristupilo se roditeljima/skrbnicima djece oboljele od kroničnih reumatoloških bolesti koja su liječena na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice (u daljnjem tekstu: ispitanici). Svim ispitanicima koji su pristali sudjelovati u istraživanju, uz upitnik, predan je Informirani pristanak kojeg su bili dužni potpisati, a u kojem su obavješteni o svrsi ovog istraživanja, mogućim prednostima i rizicima i o anonimnosti podataka dobivenih upitnikom.

6.2 Provedba istraživanja

Prije početka istraživanja proveden je pilot projekt u kojem su liječnici i medicinske sestre Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za pedijatrije, KBC Sestre milosrdnice ispunili upitnik i svojim prijedlozima poboljšali kvalitetu upitnika. Također, prije početka istraživanja, upitnik je pregledan od strane psihologa. Istraživanje je provedeno u prostorijama Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za pedijatrije, KBC Sestre milosrdnice kod ispitanika koji su taj dan došli kao pratnja djetetu na kontrolni pregled ili kod ispitanika čija su djeca hospitalizirana na odjelu u zadanom razdoblju. Istraživač je ispunio upitnik sukladno odgovorima ispitanika na svako pitanje u tijeku intervjuiranja.

Kriteriji uključenja u ovo istraživanje su bili: postavljena dijagnoza reumatološke bolesti prije više od 6 mjeseci, dob djeteta od 6 mjeseci do 18 godina.

Ukupno je prikupljeno 100 upitnika i jednako toliko Informiranih pristanaka.

S obzirom da do trenutka početka istraživanja nije postojao standardizirani upitnik o primjeni KAM-a u pedijatrijskoj populaciji, radna skupina Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice je sastavila vlastiti upitnik za potrebe ovog istraživanja. Upitnik je sadržavao 50 pitanja podijeljenih u 8 odjeljaka: 1) informacije o roditeljima/skrbnicima; 2) informacije o djetetu i bolesti djeteta; 3) komplementarne i alternativne metode liječenja (KAM); 4) informacije o liječenju tvarima biljnog porijekla; 5) informacije o liječenju ortomolekularnom terapijom; 6) informacije o metodama kineske i indijske medicine; 7) informacije o apiterapiji; 8) informacije o drugim metodama komplementarne i alternativne terapije. U uvodu svakog odjeljka upitnika objašnjeno je što se podrazumijeva pod terminom naslova odjeljka. U upitnik su stavljena pitanja o upotrebi KAM-a koje su pregledom literature utvrđene kao najčešće primjenjivani KAM-ovi u liječenju kroničnih reumatoloških bolesti u dječjoj dobi. Na kraju svakog odjeljka o pojedinim vrstama KAM-a, ponuđen je odgovor "Ostalo" uz koji su ispitanici mogli napisati što su koristili ukoliko to nije bilo ponuđeno među odgovorima. Za uvid u potpuni upitnik potrebno je obratiti se istraživaču.

U ovom upitniku za definiciju KAM-a se koristila definicija koju je dao Nacionalni centar za komplementarnu i alternativnu medicinu (NCCAM) (52).

6.3 Način unošenja podataka

U svrhu očuvanja anonimnosti podataka, svakom ispunjenom upitniku dodijeljena je šifra. Upitnici su potom odvojeni od informiranih pristanaka i pod svojom šifrom su uneseni u tablicu u programu Microsoft Excel. U tablicu su uneseni samo unaprijed odabrani parametri:

- Spol ispitanika
- Razina formalnog obrazovanja ispitanika (osnovna škola-niži razredi; osnovna škola-viši razredi; srednja škola; viša škola; visoka škola; poslijediplomski studij)
- Okvir mjesečnih financijskih primanja ispitanika (do 2000 kn/mj.; 2001-5000 kn/mj.; 5001-10000 kn/mj.; 10001-15000 kn/mj.; više od 15000 kn/mj.)

- Dijagnoza kronične reumatološke bolesti djeteta (JIA- poliartikularni oblik; JIA- oligoartikularni oblik; ErA/SpA; psorijatični artritis; SLE; JDM; HSP; fibromialgija; hondromalacija; nisam upoznat/a s dijagnozom; ostalo)
- Trenutna dob djeteta (god.)
- Dob djeteta prilikom postavljanja dijagnoze (god.)
- Jačina simptoma (na ljestvici od 1 do 10)
- Broj zahvaćenih zglobova (<5 zglobova; 5-10 zglobova; >10 zglobova)
- Stupanj ograničenja u svakodnevnom funkcioniranju djeteta zbog bolesti (uopće ga ne ograničava; može obavljati sve dnevne aktivnosti, ali ga boli; djelomično ga ograničava; u potpunosti ga ograničava)
- Korištenje KAM-a u liječenju kronične reumatološke bolesti djeteta (DA; NE)
- Obavješćavanje medicinskog osoblja o korištenju KAM-a (DA; NE)
- Medicinsko osoblje koje je obavješćeno o korištenju KAM-a (nadležni pedijatar/LOM; nadležni dječji reumatolog; medicinske sestre reumatološkog zavoda; farmaceut u ljekarni; ostalo)
- Mišljenje o doprinosu standardne terapije propisane od strane nadležnog dječjeg reumatologa u liječenju kronične reumatološke bolesti (na ljestvici od 1 do 10)
- Mišljenje o doprinosu KAM-a u liječenju kronične reumatološke bolesti (na ljestvici od 1 do 10)
- Razlozi korištenja KAM-a (standardna terapija nije bila dovoljna u liječenju; standardna terapija nije dala očekivani rezultat; želja za preuzimanjem kontrole nad liječenjem vlastitog djeteta; ostalo)
- Nuspojave povezane s korištenjem KAM-a (DA; NE)
- Vrsta primjećene nuspojave povezane s korištenjem KAM-a (pojačana žeđ; glavobolja; bolovi u trbuhu; promjene na koži; ostalo)
- Vrsta korištenog KAM-a

6.4 Analiza podataka

Statistički izračuni provedeni su pomoću programa Microsoft Excel (Office 2013), a statistička analiza provedena je u programu SPSS.

Deskriptivna statistika napravljena je za sve varijable pri čemu su rezultati na nominalnim varijablama prikazani u apsolutnim brojevima i postotcima pojedinih kategorija, a za kvantitativne varijable izračunate su mjere centralne tendencije (aritmetička sredina) te odgovarajuće mjere disperzije (centralna tendencija) te su utvrđene minimalne i maksimalne vrijednosti. Za testiranje međusobne povezanosti nominalnih varijabli korišten je Pearsonov test korelacije, a za kvantitativne varijable korišten je hi kvadrat test. Za statističku značajnost uzeta je vrijednost $p < 0,05$.

7 Rezultati

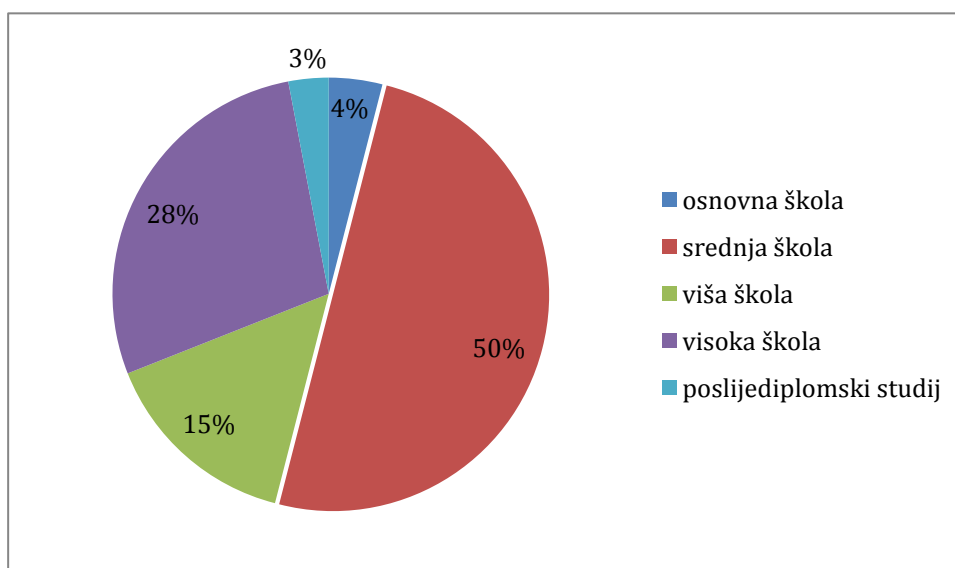
U razdoblju od početka travnja do sredine svibnja 2017.godine pristupili smo 115-orici roditelja/skrbnika djece oboljele od kroničnih bolesti liječenih na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice. 100 roditelja/skrbnika pristalo je na ispunjavanje upitnika i potpisivanje Informiranog pristanka. Glavni razlozi za odbijanje sudjelovanja u istraživanju bili su nedostatak vremena za ispunjavanje ankete i pomanjkanje želje za sudjelovanjem.

7.1 Populacijske karakteristike

7.1.1 Socijalno - demografske karakteristike ispitanika

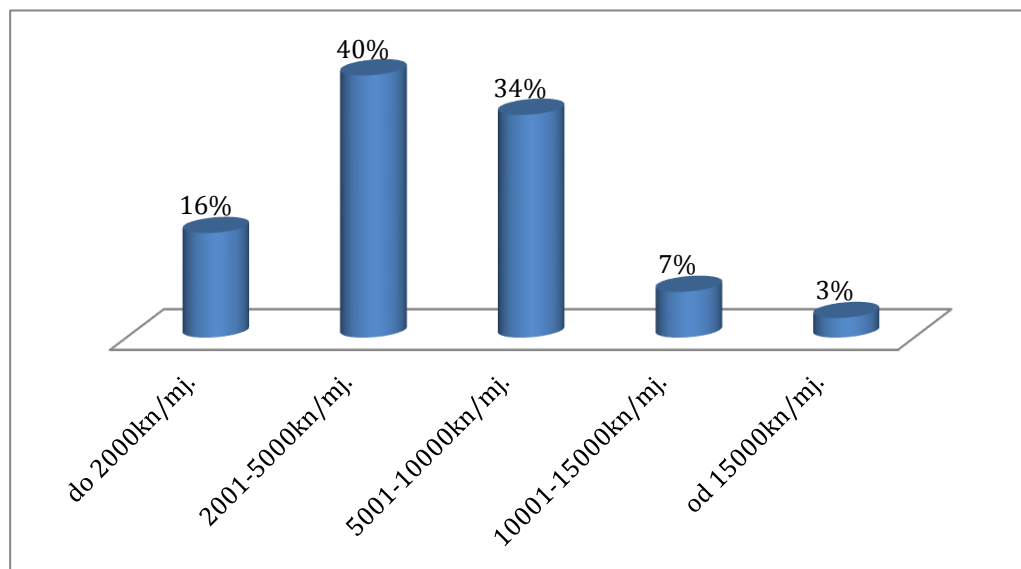
Od ukupnog broja ispitanika, 80 (80%) činile su majke, a 20 (20%) činili su očevi djece oboljele od kroničnih bolesti.

Obzirom na obrazovanje, ispitanici su bili podijeljeni u 5 skupina: osnovna škola, srednja škola, viša škola, visoka škola i poslijediplomski studij. Najveći broj ispitanika, njih 50 (50%) završilo je srednju školu. 28 (28%) ispitanika završilo je visoku školu, a 15 (15%) višu školu. Najmanje udjele u uzorku činili su ispitanici koji su završili poslijediplomski studij (3%) i ispitanici koji su završili osnovnu školu (4%). (Slika 1)



Slika 1 Raspodjela ispitanika prema obrazovanju

Ispitanici su bili podijeljeni i prema okvirima mjesečnih primanja u 5 skupina. Najveći broj ispitanika, njih 40 (40%) imali su mjesečna primanja u okviru 2001-5000 kn/mj., dok je najmanji broj ispitanika, njih 3 (3%), imalo mjesečna primanja u iznosu većem od 15000 kn/mj. Raspodjela ispitanika prema okviru mjesečnih primanja prikazana je na slici 2.

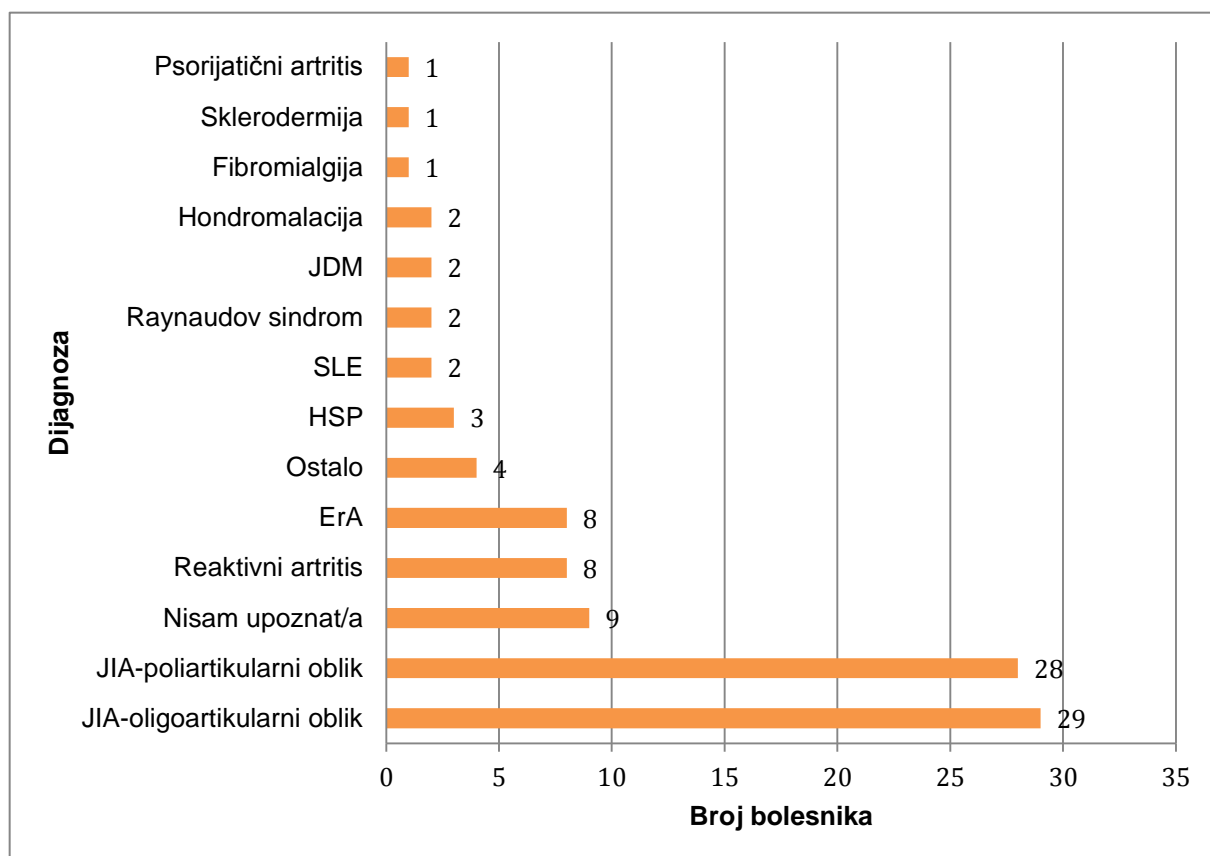


Slika 2 Raspodjela ispitanika prema okvirima mjesečnih primanja

7.1.2 Karakteristike bolesti djece u uzorku

Prosječna životna dob djece oboljele od kroničnih bolesti u ovom uzorku iznosila je 10,07 god. \pm 4,87 (raspon 2-18 god.).

U ovom uzorku, najčešće postavljena dijagnoza, u 29 (29%) djece, bila je JIA – oligoartikularni oblik. Poliartikularni oblik JIA-e bio je dijagnosticiran u 28 djece (28%). Najrjeđe postavljene dijagnoze bile su: psorijatični artritis (1%), sklerodermija (1%) i fibromialgija (1%). Raspodjela bolesnika prema dijagnozama prikazana je na slici 3.



Slika 3 Broj bolesnika prema dijagnozama u odabranom uzorku ^{1 2 3 4 5 6}

Prosječna dužina trajanja bolesti do trenutka ispitivanja je bila 3,86 god. \pm 3,72 (raspon 6 mjeseci - 17 godina).

U procjeni jačine simptoma ispitanicima je u upitniku ponuđena ljestvica od 1 ("slabi simptomi") do 10 ("jedva podnošljivi simptomi"). Analiziranjem jačine simptoma, kao prosječna vrijednost za cijeli uzorak dobivena je vrijednost od 6,90 \pm 2,37 (raspon 1-10).

¹ JDM – juvenilni dermatomiozitis

² SLE – sistemski eritematozni lupus

³ HSP - Henoch-Schönlein purpura

⁴ Ostalo – alergijska astma, itp, panuveitis, nije navedeno

⁵ ErA – entezitis pridužen artritisu

⁶ JIA – juvenilni idiopatski artritis

7.2 Osobitosti korištenja KAM-a

U cjelokupnom uzorku od 100 ispitanika, 63 (63%) ispitanika izjavili su da su koristili KAM barem jednom u životu u liječenju kronične bolesti svoje djece.

Kao najčešći izvor informacija o KAM-u ispitanici su naveli Internet te obitelj i prijatelje, a 67 (67%) ispitanika bi htjelo da im KAM, kao jednu od metoda liječenja, ponudi netko od medicinskog osoblja, prvenstveno nadležni dječji reumatolog.

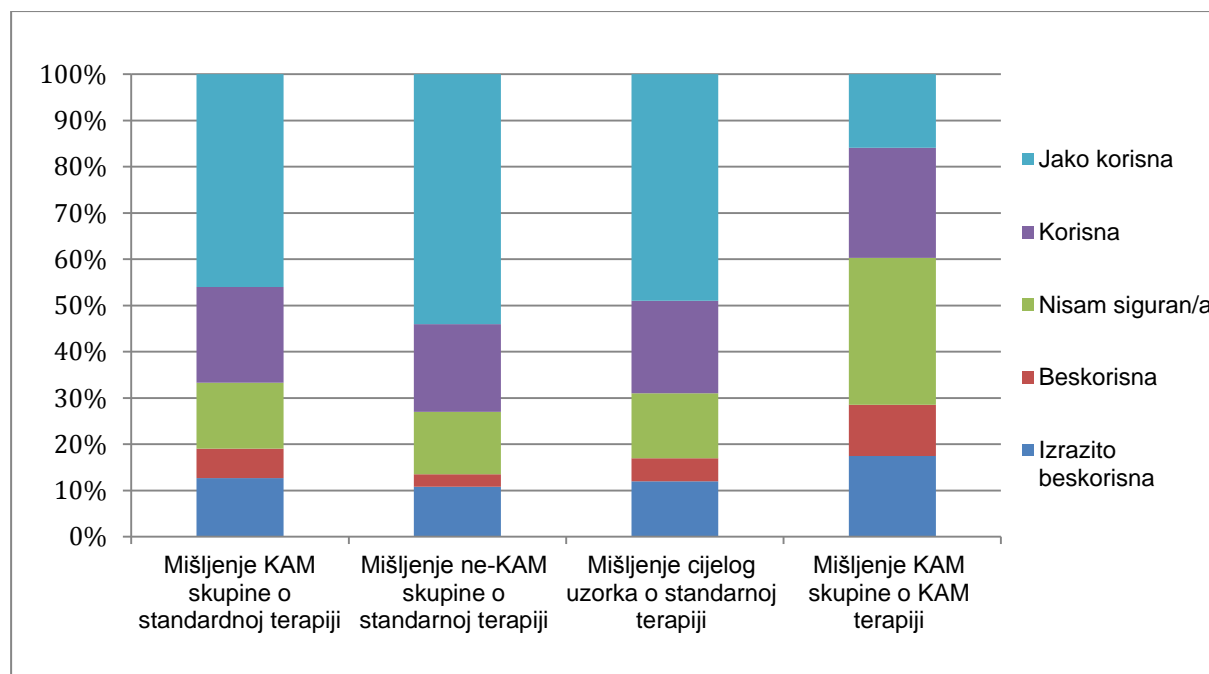
U pitanju "Molimo navedite jeste li nekog od medicinskog osoblja obavijestili o korištenju komplementarnih i alternativnih metoda liječenja?", od skupine ispitanika koji su koristili KAM, 68,25% (43/63) ispitanika odgovorili su "NE", dok je 31,75 % (20/63) ispitanika odgovorilo "DA". Najčešće su o korištenju KAM-a, obavijestili medicinske sestre reumatološkog zavoda, a potom nadležnog dječjeg reumatologa.

Kako bismo saznali zašto su ispitanici odlučili koristiti KAM, analizirali smo samo 5 najčešćih odgovora na to pitanje s mogućnošću višestrukog odabira. Mišljenje da standardna terapija nije dala očekivani rezultat navelo je 17,46% (11/63) ispitanika kao glavni razlog korištenja KAM-a i to je, ujedno, najčešći razlog korištenja KAM-a. 15,87% (10/63) ispitanika kao glavni razlog navelo je da su htjeli dodatno pomoći djetetu, a 14,29% (9/63) ispitanika smatralo je da standardna terapija nije bila dovoljna u liječenju. 9,52% (6/63) ispitanika je kao glavni razlog korištenja navelo da su htjeli preuzeti kontrolu nad liječenjem bolesti svog djeteta, a isti toliki udio (9,52%) činili su ispitanici koji su odgovorili da je želja za jačanjem imuniteta bila glavni razlog zašto su se odlučili koristiti KAM.

Nuspojave koje su povezali s korištenjem KAM-a primijetilo je 6% (4/63) ispitanika. Navedene nuspojave bile su: bolovi u trbuhu, mučnina, mršavljenje i psihičke tegobe. Ostatak ispitanika koji su koristili KAM (94%; 59/63) nisu primijetili nuspojave koje su povezali s korištenjem KAM-a.

Na pitanja u upitniku koliko misle da je u liječenju kronične bolesti njihovog djeteta pomogla standardna terapija, odnosno KAM, ispitanici su imali ponuđenu ljestvicu od 1 ("uopće nije pomogla") do 10 ("u potpunosti je pomogla"). Dobiveni rezultati su po završetku istraživanja grupirani u 5 kategorija odgovora: izrazito beskorisna (1 i 2),

beskorisna (3 i 4), nisam siguran/a (5 i 6), korisna (7 i 8), jako korisna (9 i 10). Mišljenja ispitanika o koristima pojedinih terapija prikazana su na slici 4.



Slika 4 Mišljenja ispitanika o koristima standardne terapije i KAM-a u liječenju kroničnih bolesti njihove djece ^{7 8}

Analizirajući raspodjelu ispitanika koji jesu i nisu koristili KAM u skupinama prema dijagnozama, utvrđeno je da je najveći broj korisnika KAM-a imao dijagnozu JIA – oligoartikularni (N=20) i JIA – poliartikularni oblik (N=20). Raspodjelu ispitanika prema dijagnozi i korištenju KAM-a pogledati u tablici 1.

Od 63-oje ispitanika koji su koristili KAM, njih 28,57% (18/63) je koristilo samo 1 ponuđenu skupinu KAM-a, 71,43% (45/63) je koristilo više od 1 navedene skupine KAM-a, a njih čak 30,16% (19/63) je koristilo 4 ponuđene skupine KAM-a.

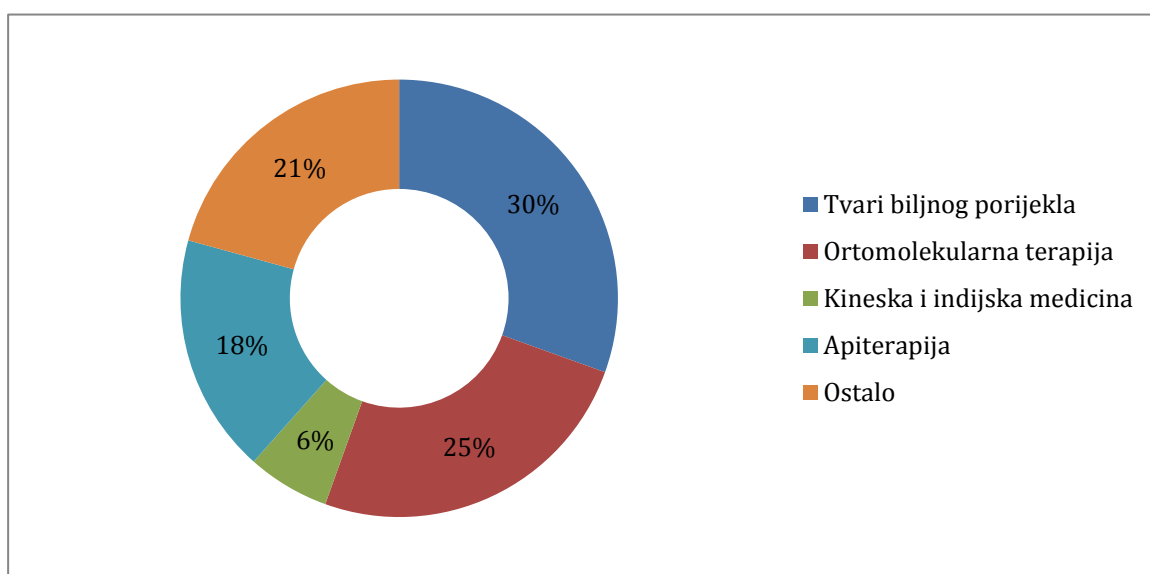
Najčešće korištena skupina KAM-a je bila “Tvari biljnog porijekla” koju je zaokružilo 79,37% (50/63) ispitanika koji su koristili KAM. 65,08% (41/63) ispitanika koji su

⁷ KAM skupina – skupina ispitanika koja je koristila KAM

⁸ ne – KAM skupina – skupina ispitanika koja nije koristila KAM

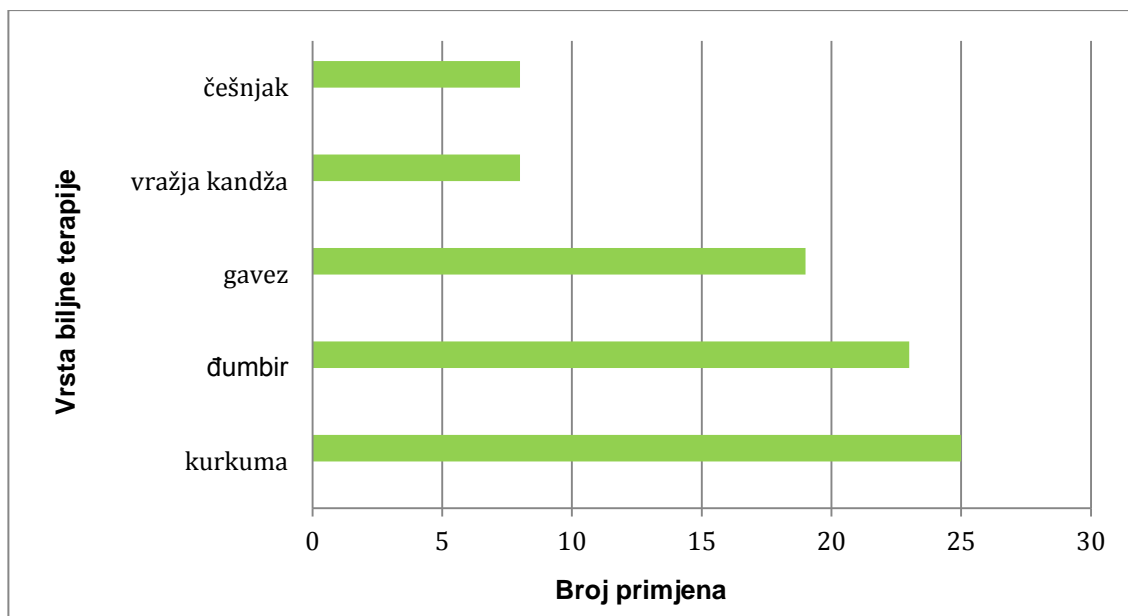
koristili KAM navelo je da su koristili ortomolekularnu terapiju, a 53,97% (34/63) ih je koristilo kategoriju “Ostalo” u kojoj su bili ponuđene ostale vrste KAM-a koje nisu pripadale nijednoj dosad navedenoj skupini (npr. bioenergija, homeopatija, akvaterapija, molitva, itd.). 46,03% (29/63) ispitanika koristili su apiterapiju, dok je samo 15,87% (10/63) ispitanika koristilo kinesku i indijsku medicinu.

Od ukupnog broja primjena KAM-a (164), najveći udio imale su tvari biljnog porijekla (30,49%), zatim ortomolekularna terapija (25%). Vrste KAM-a koje su uvrštene u kategoriju “Ostalo” primijenjene su u 20,73%, a apiterapija u 17,68% slučajeva. Najmanji udio u ukupnom broju primjena imale su kineska i indijska medicina (6,10%). (Slika 5)



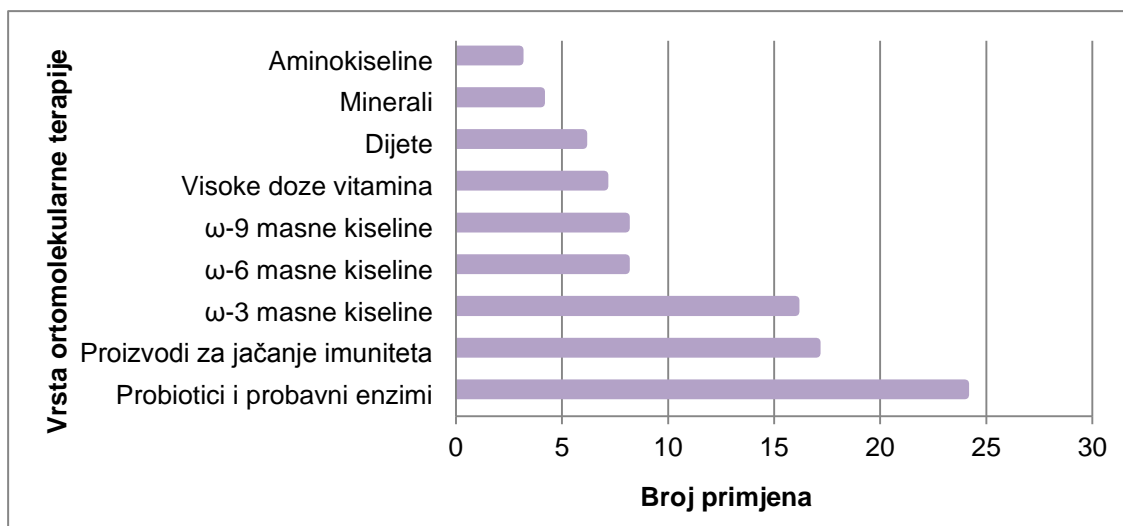
Slika 5 Udjeli pojedinih skupina KAM-a u ukupnom broju primjena u uzorku

U skupini KAM-a “Tvari biljnog porijekla” najčešće su bile zastupljene kurkuma (20,16%), đumbir (18,55%), gavez (15,32%), vražja kandža (6,45%) i češnjak (6,45%). Broj primjena najčešće upotrijebljenih tvari biljnog porijekla vidljiv je na slici 6.



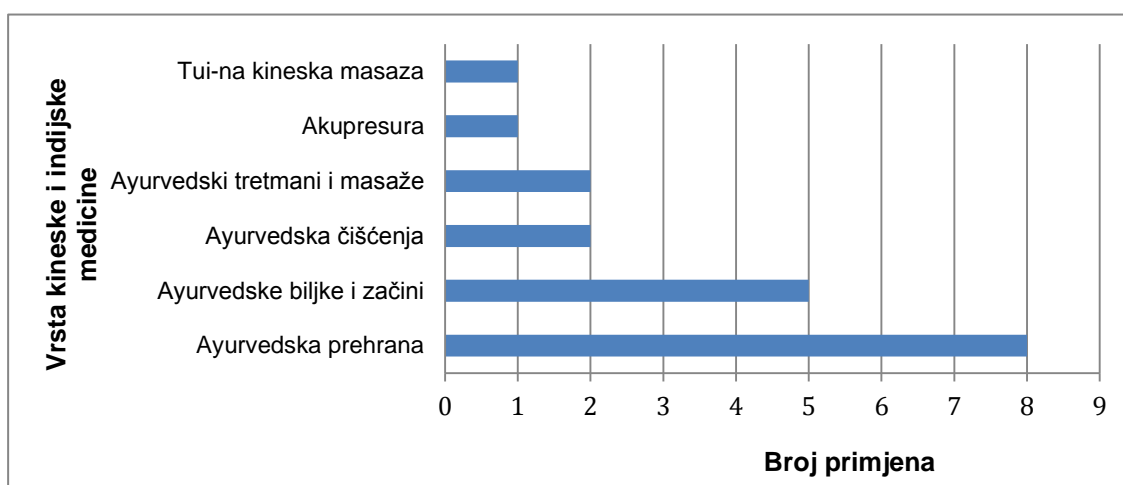
Slika 6 Broj primjena najčešće korištenih vrsta biljne terapije u uzorku

U skupini ortomolekularne terapije, najčešće upotrijebljeni modaliteti bili su probiotici i probavni enzimi (25,26%), proizvodi za jačanje imuniteta (17,89%) i ω -3 masne kiseline (16,48%). Broj primjena najčešće upotrijebljenih tvari ortomolekularne terapije vidljiv je na slici 7.



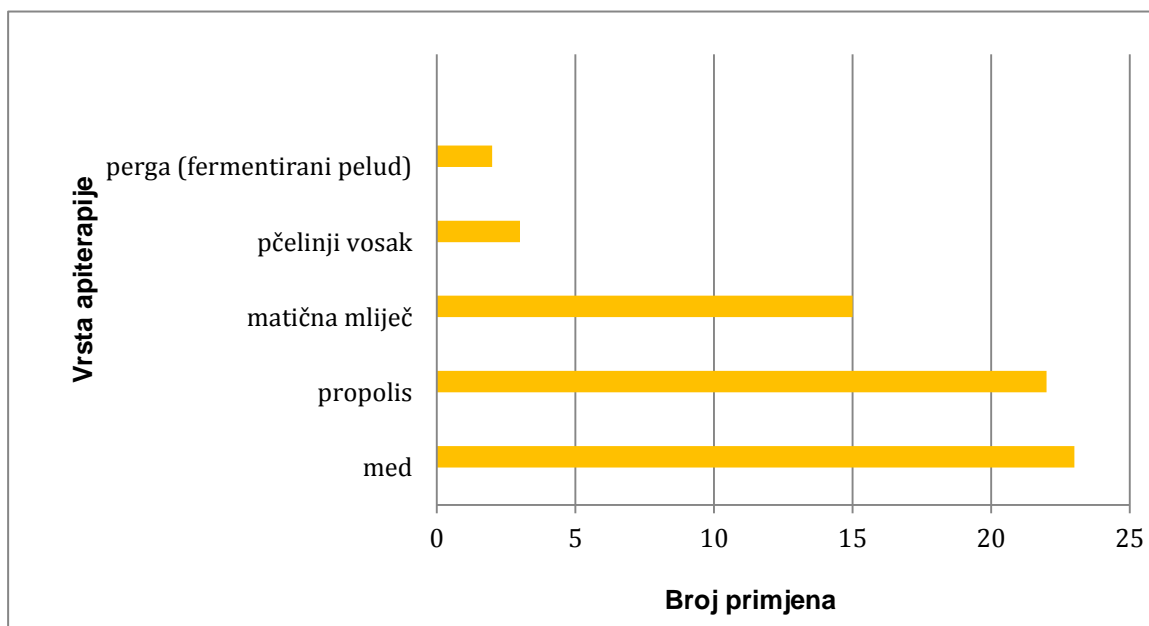
Slika 7 Broj primjena najčešće korištenih vrsta ortomolekularne terapije u uzorku

U skupini kineske i indijske medicine, prevladavala je indijska medicina (89,47%), pogotovo ayurvedska prehrana (42,10%) i ayurvedske biljke i začini (26,32%). Broj primjena najčešće upotrijebljenih vrsta kineske i indijske medicine vidljiv je na slici 8.



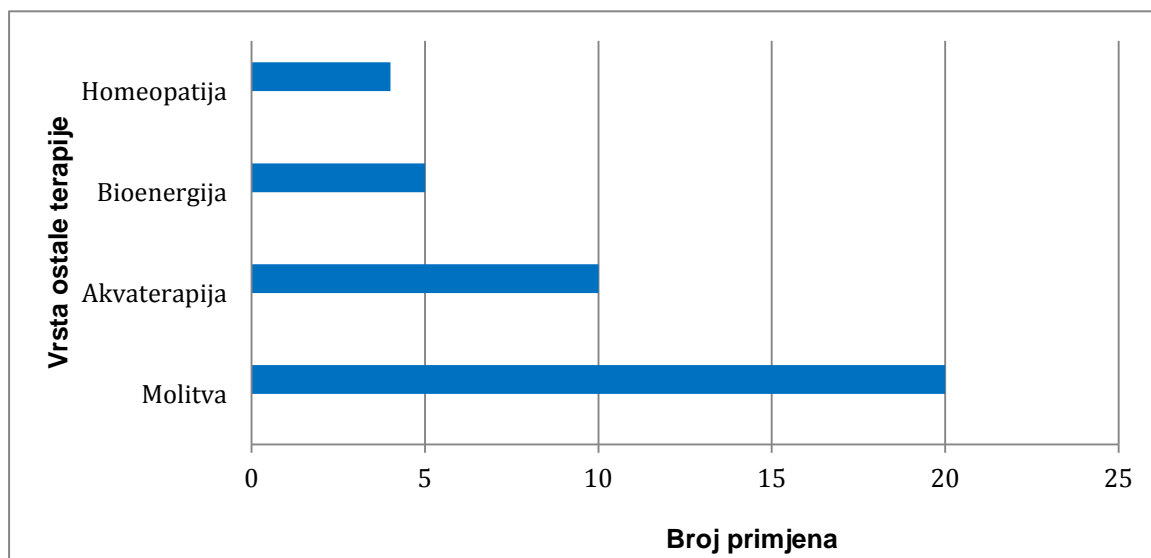
Slika 8 Broj primjena najčešće korištenih vrsta kineske i indijske medicine u uzorku

Najčešće korištena vrsta apiterapije je med (35,38%), a zatim propolis (33,85%). Matična mliječ je, također, bila jako često korištena vrsta apiterapije (23,08%). Broj primjena najčešće upotrijebljenih vrsta apiterapije vidljiv je na slici 9.



Slika 9 Broj primjena najčešće korištenih vrsta apiterapije u uzorku

U skupinu “Ostalo” ubrojene su sve vrste KAM-a koje nisu pripadale dosad navedenim skupinama. U toj skupini, najčešće su bile primijenjene molitva (43,48%), akvaterapija (21,47%), bioenergija (10,87%) i homeopatija (8,70%). Broj primjena najčešće upotrijebljenih vrsta u skupini “Ostalo” vidljiv je na slici 10.



Slika 10 Broj primjena najčešće korištenih ostalih vrsta KAM-a u uzorku

7.3 Istraživani prediktori korištenja KAM-a

U ovom istraživanju ispitivali smo postoji li povezanost između korištenja KAM-a i 4 varijable: formalne naobrazbe ispitanika, mjesečnih primanja ispitanika, dužine trajanja bolesti i jačine simptoma bolesti.

Analizirajući dobivene podatke, utvrdili smo da je vrijednost statistike χ^2 -kvadrat testa 0,89, a budući da je p vrijednost 0,931 možemo reći da u ovom uzorku nije primijećena povezanost između korištenja KAM-a i formalne naobrazbe ispitanika. (Tablica 2)

Analizirajući podatke o mjesečnim primanjima ispitanika, također nismo utvrdili da postoji povezanost između visine mjesečnih primanja ispitanika i korištenja KAM-a jer je vrijednost χ^2 -kvadrat testa iznosila 0,12, a p vrijednost 0,992. (Tablica 2)

Tablica 2 Povezanost između korištenja KAM-a i formalne naobrazbe ispitanika te mjesečnih primanja ispitanika

	Koriste KAM N (%)	Ne koriste KAM N (%)	Ukupno N	<i>p</i>
OBRAZOVANJE				
Osnovna škola	3 (4,76)	1 (2,70)	4	$\chi^2=0,89$ DF=4 $P=0,931$
Srednja škola	33 (52,38)	17 (45,95)	50	
Viša škola	8 (12,70)	7 (18,92)	15	
Visoka škola	17 (26,98)	11 (29,73)	28	
Poslijediplomski studij	2 (3,17)	1 (2,70)	3	
Ukupno	63 (100)	37 (100)	100	
OKVIR MJESEČNIH PRIMANJA				
Do 2000 kn/mj.	11 (17,46)	5 (13,51)	16	$\chi^2=0,12$ DF=4 $P=0,992$
2001-5000 kn/mj.	25 (39,68)	15 (40,54)	40	
5001-10000 kn/mj.	24 (38,10)	10 (2,70)	34	
10001-15000 kn/mj.	3 (4,76)	4 (10,81)	7	
Više od 15000 kn/mj.	0 (0)	3 (8,11)	3	
Ukupno	63 (100)	37 (100)	100	

Analizom podataka o dužini trajanja bolesti do trenutka istraživanja između dvije skupine ispitanika (korisnika i nekorisnika KAM-a), dobivena je vrijednost Pearsonovog koeficijenta korelacije 0,1389. Takav se rezultat može opisati kao izrazito blaga pozitivna korelacija, no zbog dobivene p vrijednosti 0,168, takav se rezultat ne smatra značajnim na statističkoj razini značaja od 5%.

Tablica 3 prikazuje povezanost između jačine simptoma i učestalosti korištenja KAM-a. Za potrebe ovog istraživanja određena je aritmetička sredina odgovora za najčešćih 5 dijagnoza u ovom uzorku. Korištenje, odnosno, nekorisćenje KAM-a definirano je udjelima od ukupnog broja djece s istom dijagnozom u ovom uzorku. Statističkom analizom dobivenih podataka utvrđena je blaga pozitivna korelacija između korištenja KAM-a i prosječne jačine simptoma u ukupnom uzorku ($p < 0,05$).

Tablica 3 Povezanosti jačine simptoma i korištenja KAM-a za najčešćih 5 dijagnoza u uzorku i za ukupan uzorak

DIJAGNOZA	UKUPNO (N)	JAČINA SIMPTOMA	KORISTE KAM		NE KORISTE KAM		p^9
			N (%)	JAČINA SIMPTOMA	N (%)	JAČINA SIMPTOMA	
JIA- OLIGOARTIKULARNI OBLIK	29	6,86	20 (68,97)	7,45	9 (31,03)	5,55	0,059
JIA- POLIARTIKULARNI OBLIK	28	7,11	20 (71,43)	7,65	8 (29,57)	5,75	0,087
NISAM UPOZNAT/A S DIJAGNOZOM	9	6,00	6 (66,66)	7,00	3 (33,33)	4,00	0,072
REAKTIVNI ARTRITIS	8	6,50	3 (37,5)	8,00	5 (62,5)	5,6	0,116
ARTRITIS PRIDRUŽEN ENTEZITISU	8	7,63	6 (75)	8,16	2 (25)	6,00	0,142
UKUPAN UZORAK	100	6,90	63 (63)	7,46	37 (37)	5,94	0,002*

⁹ $p < 0,05$ uzeta je za statističku značajnost uzorka

8 Rasprava

Učestalost korištenja komplementarnih i alternativnih metoda (KAM) raste u svijetu (105). Osim u odrasloj populaciji, uporaba KAM-a raste i u pedijatrijskoj populaciji, pogotovo kod djece oboljele od kroničnih bolesti. Obzirom na prirodni tijek kroničnih reumatoloških bolesti, obilježen čestim remisijama i egzacerbacijama, ne iznenađuje što roditelji pedijatrijskih reumatoloških bolesnika posežu za različitim vrstama KAM-a.

Ovo presječno istraživanje imalo je za cilj saznati u kojoj mjeri roditelji djece oboljele od kroničnih reumatoloških bolesti koriste KAM u liječenju bolesti svoje djece. Istraživanje pokazuje da 63% roditelja koriste ili su koristili najmanje jednu vrstu KAM-a. Takav se rezultat slaže s istraživanjima Hagena i sur. (106) i Zebracki i sur. (107). Prema našim spoznajama, na ovu temu nije napravljeno veće istraživanje na području Republike Hrvatske.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da se ispitanici o KAM-u najčešće informiraju preko Interneta koji je u zadnjem desetljeću postao čest izvor informacija o bolestima. Informacije koje su dostupne *online*, a vezane su za liječenje takvih bolesti, često su promidžbenog karaktera i bez znanstveno potkrijepljenih dokaza. Zbog toga je izrazito važno osigurati roditeljima i bolesnicima mogućnost da o takvim informacijama rasprave s liječnikom. Unatoč tome, istraživanja pokazuju da većina roditelja i bolesnika ne obavještava liječnika o korištenju KAM-a, osim ako ih se izravno ne pita (108, 109). U skladu s navedenim i ovo je istraživanje pokazalo da 68,25% korisnika KAM-a nisu o tome informirali nikog od medicinskog osoblja. Ipak, 67% roditelja navodi da bi htjelo da im liječnik, prvenstveno nadležni dječji reumatolog, ponudi KAM kao opciju liječenja. To se može objasniti željom roditelja da iskoriste sve što im se nudi kako bi djetetu pomogli i olakšali simptome.

Ispitanici su najviše koristili tvari biljnog porijekla (30,49%), pogotovo kurkumu i đumbir. Takva učestalost korištenja ljekovitog bilja svojstvena je podneblju u kojem živimo, u kojem se biljni preparati svrstavaju u kategoriju "prirodnih" i "sigurnih" proizvoda.

Od ortomolekularne terapije ispitanici su najviše koristili probiotike i proizvode za jačanje imuniteta. Želja roditelja da podignu imunitet djeci oboljeloj od kroničnih

reumatoloških bolesti, od kojih su mnoge autoimune, nam možda ukazuje da roditelji ne razumiju pozadinu bolesti.

Kineska i indijska medicina se nisu toliko često koristile što se može pripisati kulturalnim razlikama, a između dviju navedenih, češće se koristila indijska medicina.

Apiterapija, pogotovo med i propolis, u širokoj je primjeni kao dio komplementarnog liječenja u nizu bolesti. Ovo istraživanje je pokazalo da kronične reumatološke bolesti nisu izuzetak.

U posljednjem dijelu upitnika ispitano je korištenje ostalih vrsta KAM-a koje se nisu mogle svrstati pod već spomenute grupe. Najčešće korištene metode bile su molitva i akvaterapija. Obzirom na veliku zastupljenost vjernika u Republici Hrvatskoj, ne iznenađuje što je molitva bila često korištena metoda. Akvaterapija je inače često korištena metoda u liječenju bolesti muskuloskeletnog sustava zbog dobrobiti koje ima na motoričku funkciju u djece (110). Odmah nakon njih, uslijedile su homeopatija i bioenergija. Manjak kontrole homeopatskih pripravaka zabrinjava te bi trebao biti dodatni povod pedijatrijskim reumatolozima da se informiraju o navikama korištenja KAM-a svojih bolesnika.

Analiziranjem razloga zbog kojih su se ispitanici odlučili na primjenu KAM-a, kao glavni razlog nameće se mišljenje roditelja da standardna terapija nije dala očekivani rezultat kao i želja da dodatno pomognu djetetu. Ipak, ispitanici su srednje zadovoljni rezultatima liječenjima KAM-om, dok je zadovoljstvo liječenjem standardnom terapijom bilo veće.

Kroz ovo istraživanje, htjeli smo prikazati povezanost između korištenja KAM-a i čimbenika koji se spominju u literaturi kao mogući prediktori korištenja navedenih metoda. Od čimbenika koje smo analizirali, statistički značajnu povezanost našli smo između jačine simptoma i korištenja KAM-a. Jačina simptoma subjektivno je određena od strane roditelja, na ljestvici od 1 do 10. Za ostale čimbenike koje smo analizirali (edukacija roditelja, mjesečna primanja roditelja i dužina trajanja bolesti) nismo pronašli statistički značajnu povezanost s korištenjem KAM-a. Moguće je da takvu povezanost nismo pronašli zbog malog uzorka uključenog u istraživanje stoga je potrebno napraviti istraživanje na većem uzorku.

Većina ispitanika (96%) u ovom istraživanju nije primijetila nuspojave povezane s korištenjem KAM-a. Zbog čestog istodobnog korištenja standardne terapije i KAM-a, objektivno je teško odrediti stvarnu učestalost nuspojava koje mogu biti posljedica standardne terapije, KAM-a i kombinacije standardne terapije i KAM-a.

9 Zaključak

Roditelji/skrbnici djece oboljele od kroničnih reumatoloških bolesti često koriste komplementarne i alternativne metode (KAM) u liječenju bolesti svoje djece. Najčešće se upotrebljavaju tvari biljnog porijekla, pogotovo kurkuma i đumbir. Osim tvari biljnog porijekla, često su korišteni probiotici, proizvodi za jačanje imuniteta te molitva i akvaterapija. Većina roditelja ne obavještava liječnika o korištenju KAM-a, a najčešći razlozi zbog kojih se odluče koristiti te metode su mišljenje da standardna terapija nije dala očekivani rezultat i želja da dodatno pomognu djetetu. Zbog mogućih interakcija između KAM-a i standardne terapije te sve veće učestalosti korištenja KAM-a u populaciji, potrebno je da se dječji reumatolozi i liječnici, općenito, informiraju o navikama korištenja KAM-a svojih bolesnika, kao i o svim koristima i štetnostima koje takva terapija nosi sa sobom.

10 Popis slika

<i>Slika 1 Raspodjela ispitanika prema obrazovanju</i>	43
<i>Slika 2 Raspodjela ispitanika prema okvirima mjesečnih primanja</i>	44
<i>Slika 3 Broj bolesnika prema dijagnozama u uzorku</i>	45
<i>Slika 4 Mišljenja ispitanika o koristima standardne terapije i KAM-a u liječenju kroničnih bolesti njihove djece</i>	47
<i>Slika 5 Udjeli pojedinih skupina KAM-a u ukupnom broju primjena u uzorku</i>	49
<i>Slika 6 Broj primjena najčešće korištenih vrsta biljne terapije u uzorku</i>	49
<i>Slika 7 Broj primjena najčešće korištenih vrsta ortomolekularne terapije u uzorku</i>	50
<i>Slika 8 Broj primjena najčešće korištenih vrsta kineske i indijske medicine u uzorku</i>	50
<i>Slika 9 Broj primjena najčešće korištenih vrsta apiterapije u uzorku</i>	51
<i>Slika 10 Broj primjena najčešće korištenih ostalih vrsta KAM-a u uzorku</i>	51

11 Popis tablica

Tablica 1 Raspodjela ispitanika prema dijagnozama i korištenju KAM-a _____ 48

*Tablica 2 Povezanost između korištenja KAM-a i formalne naobrazbe
ispitanika te mjesečnih primanja ispitanika _____ 52*

*Tablica 3 Povezanost jačine simptoma i korištenja KAM-a za najčešćih 5
dijagnoza u uzorku i za ukupan uzorak _____ 53*

12 Zahvale

Zahvaljujem mentoru prof.dr.sc. Miroslavu Harjačku na pomoći, stručnosti, strpljenju i podršci koju mi je pružio tijekom cijelog istraživanja.

Zahvaljujem se svima koji su mi pomogli u prikupljanju podataka čime su omogućili provedbu ovog istraživanja:

- medicinskim sestrama Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za pedijatriju KBC Sestre milosrdnice: Katarini Križan Novoselec, Maji Mokorović i Dariji Sudić
- Borisu Valjanu, prvostupniku fizioterapije
- Mandici Vidović, dr. med, spec. pedijatrije, subspec. pedijatrijske imunologije i reumatologije

Zahvaljujem se Lovri Lamotu, dr.med, spec.pedijatrije, na bezuvjetnoj pomoći tijekom cijelog istraživanja i na svim savjetima koje mi je pružio.

Zahvaljujem se Filipu na pomoći oko statističke analize podataka.

Zahvaljujem se svim prijateljima koji su mi bili podrška tijekom pisanja ovog diplomskog rada, u dobrim i lošim trenucima.

Zahvaljujem se svojoj obitelji: ocu Robertu, majci Tatjani, sestrama Nikolini, Tini i Ani jer bez njihovo ne bi bilo moguće.

Na kraju, hvala ti Emile, na bezuvjetnoj ljubavi i podršci koje mi pokazuješ svaki dan.

13 Literatura

1. Cassidy JT, Petty RE, Laxer R, Carol Lindsley C. Textbook of Pediatric Rheumatology. 6 izd. Elsevier Saunders, Philadelphia; 2011.
2. Mardešić D. Pedijatrija. Školska knjiga, Zagreb; 2003. Str.559-79.
3. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, i sur. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: J Rheumatol. 1998;25:199-1994.
4. Rusconi R, Corona F, Grassi A, Carnelli V. Age at menarche in juvenile rheumatoid arthritis. J PediatrEndocrinolMetab. 2003;16(Suppl. 2):285–288.
5. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, i sur. International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision. J Rheumatol. 2004;31:390-392.
6. Flatø B, Lien G, Smerdel-Ramoya A, Vinje O. Juvenile psoriatic arthritis: Longterm outcome and differentiation from other subtypes of juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2009;36(3):642–50.
7. Information on paediatric rheumatic diseases [Internet]. Genova, Italy: IRCCS Istituto G. Gaslini, Università di Genova; 2008-2018. Sistemski Eritemski Lupus; 2016. Dostupno na: <https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/HR/info/3/Sistemski-Eritemski-Lupus>
8. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfield NF, i sur. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus, Arthritis Rheum. 1982;25(11):1271-7.
9. Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus, Arthritis Rheum. 1997; 40(9):1725.
10. Information on paediatric rheumatic diseases [Internet]. Genova, Italy: IRCCS Istituto G. Gaslini, Università di Genova; 2008-2018. Juvenilni Dermatomiozitis; 2016. Dostupno na: <https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/HR/info/4/Juvenilni-Dermatomiozitis>
11. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (parts 1 and 2), N Engl J Med. 1975; 292(7): 344–7, 403–7.

12. Information on paediatric rheumatic diseases [Internet]. Genova, Italy: IRCCS Istituto G. Gaslini, Università di Genova; 2008-2018. Sklerodermija; 2016. Dostupno na: <https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/HR/info/5/Sklerodermija>
13. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1980;23(5):581-90.
14. Bowyer S, Roettcher P. Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: results of a 3 year survey. *Pediatric Rheumatology Database Research Group. J Rheumatol.* 1996; 23(11):1968-74.
15. Petty RE, Lindsley CB, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L. *The Textbook of Pediatric Rheumatology*, 7. izd. Elsevier; 2015. Str. 419–20.
16. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, i sur. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1114–21.
17. Taubert KA, Rowley AH, Shulman ST. Nationwide survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever. *J Pediatr.* 1991;119(2):279–82
18. Information on paediatric rheumatic diseases [Internet]. Genova, Italy: IRCCS Istituto G. Gaslini, Università di Genova; 2008-2018. Kawasakijska bolešt; 2016. Dostupno na <https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/HR/info/7/Kawasakijeva-bolest>
19. Centers for Disease Control: Revised diagnostic criteria for Kawasaki disease, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1990; 39(44-13):27-28.
20. Information on paediatric rheumatic diseases [Internet]. Genova, Italy: IRCCS Istituto G. Gaslini, Università di Genova; 2008-2018. Rijetki juvenilni primarni sistemski vaskulitisi; 2016. Dostupno na: <https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/HR/info/9/Rijetki-juvenilni-primarni-sistemski-vaskulitisi>
21. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, i sur. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1–11.
22. Information on paediatric rheumatic diseases [Internet]. Genova, Italy: IRCCS Istituto G. Gaslini, Università di Genova; 2008-2018. Regionalni bolni sindromi;

2016. Dostupno na: <https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/HR/info/14/Regionalni-bolni-sindromi>
23. Gedalia A, Press J, Klein M, Buskila D. Joint hypermobility and fibromyalgia in schoolchildren. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(7):494–6.
 24. Rowe PC, Barron DF, Calkins H, Maumenee IH, Tong PY, Geraghty MT. Orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome associated with Ehlers-Danlos syndrome. *J Pediatr*. 1999;135(4):494–9.
 25. Kashikar-Zuck S, Johnston M, Ting TV, Graham BT, Lynch-Jordan AM, Verkamp E, i sur. Relationship between school absenteeism and depressive symptoms among adolescents with juvenile fibromyalgia. *J Pediatr Psychol*. 2010;35(9):996–1004.
 26. Kashikar-Zuck S, Lynch AM, Graham TB, Swain NF, Mullen SM, Noll RB. Social functioning and peer relationships of adolescents with juvenile fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 2007;57(3):474–80.
 27. Kashikar-Zuck S, Flowers SR, Verkamp E, Ting TV, Lynch-Jordan AM, Graham TB, i sur. Actigraphy-based physical activity monitoring in adolescents with juvenile primary fibromyalgia syndrome. *J Pain*. 2010;11(9):885–93.
 28. Information on paediatric rheumatic diseases [Internet]. Genova, Italy: IRCCS Istituto G. Gaslini, Università di Genova; 2008-2018. Reumatska groznica i poststreptokokni reaktivni artritis; 2016. Dostupno na: <https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/HR/info/10/Reumatska-groznica-i-poststreptokokni-reaktivni-artritis>
 29. Hannu T, Inman R, Granfors K, Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis or post-infectious arthritis?. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20(3):419–33.
 30. Vane JR, Botting RM. The mode of action of anti-inflammatory drugs. *Postgrad Med J*. 1990; 66 Suppl 4: S2-17.
 31. Blazina Š, Markelj G, Avramović MZ, Toplak N, Avčin T. Management of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Clinical Guide. *Pediatr Drugs*. 2016;18(6):397–412.
 32. Braun J, Rau R. An update on methotrexate. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(3):216–23.
 33. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, i sur. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of

- therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res.* 2011;63(4):465–82.
34. Munro J, National Health and Medical Research Council, et al. Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis. Melbourne: Royal Australian College of General Practitioners; 2009.
 35. Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, Dannecker G, Foeldvari I, Frosch M, i sur. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol.* 2012;142(2):176–93.
 36. Ringold S, Weiss PF, Colbert RA, DeWitt EM, Lee T, Onel K, i sur. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014;66(7):1063–72.
 37. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, De Oliveira SKF, Falcini F, i sur. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2191–201.
 38. Singh S, Samant R, Joshi VR. Adult onset Still's disease: A study of 14 cases. *Clin Rheumatol.* 2008;27(1):35–9.
 39. Kremer JM. 1999. Methotrexate and leflunomide: biochemical basis for combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1999;29(1):14–26.
 40. Brent RL. Teratogen update: reproductive risks of leflunomide (Arava); a pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology.* 2001;63:106–112.
 41. Padeh S, Passwell JH. Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41(7):1210–4.
 42. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, i sur. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idio- pathic arthritis and

- tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):2499–512.
43. Ruperto N, Nikishina I, Pachanov ED, Shachbazian Y, Prieur AM, Mouy R, et al. A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results. *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):563–72.
 44. Earley A, Cuttica RJ, McCullough C, Ansell BM. Triamcinolone into the knee joint in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1988;6(2):153-5.
 45. Sparling M, Malleson P, Wood B, Petty RE. Radiographic followup of joints injected with triamcinolone hexacetonide for the management of childhood arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33(6):821-6.
 46. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell.* 1996;85(3):307-10.
 47. Hess A, Axmann R, Rech J, et al. Blockade of TNF- α rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(9):3731-6
 48. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011; 365:2205-2219
 49. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(6):429-42.
 50. Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 2008;118(11):3537-45
 51. Henderson CJ, Lovell DJ. Assessment of protein-energy malnutrition in children and adolescents with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 1990; 2(4):108–13.
 52. NCCAM (2013) Complementary, alternative, or integrative health: what's in a name? [ažurirano lipanj 2016.; pristupljeno 15.5.2017.]. Dostupno na: <https://nccih.nih.gov/health/integrative-health>
 53. Jacqui W. Herbal products are often contaminated, study finds. *BMJ.* 2013;347:f6138.
 54. Humber JM. The role of complementary and alternative medicine: Accommodating pluralism. *JAMA.* 2002(13);288:1655–6.
 55. Takada Y, Bhardwaj A, Potdar P, Aggarwal BB. Nonsteroidal anti-inflammatory agents differ in their ability to suppress NF-kappaB activation, inhibition of

- expression of cyclooxygenase-2 and cyclin D1, and abrogation of tumor cell proliferation. *Oncogene*. 2004;23(57):9247–58.
56. Staiger C. Comfrey: a clinical overview. *Phytother Res*. 2012; 26(10):1441–8.
 57. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. 2009. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res*. 37(5):1528–42.
 58. Benamar H, Tomassini L, Venditti A, Marouf A, Bennaceur M, Serafini M, i sur. Acetylcholinesterase inhibitory activity of pyrrolizidine alkaloids from *Echium Confusum* Coincy. *Nat Prod Res*. 2016; 31(11):1277–85.
 59. Schey KL, Patat S, Chignell CF, Datillo M, Wang RH, i sur. Photooxidation of lens alpha-crystallin by hypericin (active ingredient in St. John's Wort). *Photochem Photobiol*. 2000;72(2):200–3.
 60. Taylor JA, Weber W, Standish L, Quinn H, Goesling J, McGann M, i sur. Efficacy and safety of echinacea in treating upper respiratory tract infections in children: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(21):2824-30.
 61. Pauling L. Orthomolecular psychiatry. Varying the concentrations of substances normally present in the human body may control mental disease. *Science*. 1968;160(3825):265–71.
 62. Cassileth BR. The alternative medicine handbook: the complete reference guide to alternative and complementary therapies. New York: W.W. Norton; 1999. str. 67.
 63. Shoukang L. Treating arthralgia with acupuncture. *Internat J Clin Acup*. 1991;2(1):71–76.
 64. Vincent CA. A controlled trial of the treatment of migraine by acupuncture. *Clin J Pain*. 1989;5(4):305–312.
 65. Dundee JW, McMillan CM. The role of transcutaneous electrical stimulation of Neiguan antiemetic acupuncture point in controlling sickness after cancer chemotherapy. *Physiotherapy*. 1991;77(7):499–502.
 66. Kong XT, Fang HT, Jiang GQ, Zhai SZ, O'Connell DL, Brewster DR. Treatment of acute bronchiolitis with Chinese herbs. *Arch Dis Child*. 1993;68(4):468–71.
 67. Sheehan MP, Rustin MHA, Atherton DJ, Buckley C, Harris DW, Brostoff J, i sur. Efficacy of traditional Chinese herbal therapy in adult atopic dermatitis. *Lancet*. 1992;340(8810): 13–17.

68. Semwal DK, Mishra SP, Chauhan A, Semwal RB. Adverse health effects of tobacco and role of Ayurveda in their reduction. *J Med Sci.* 2015;15(3):139–46.
69. Lad DV. *Ayurvedic medicine.* U: Wayne BJ, Levin JS, ur. *Essentials of complementary and alternative medicine.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. Str.203.
70. Morandi A, Sartori G, Tosto C. *Ayurveda-La Medicina tradizionale Indiana.* U: Giarrelli G, di Sarsina PR, Bilvestrini B, ur. *Le Medicine Non Convenzionali in Italia – Storia, Problemi e Prospettive di Integrazione.* Milan (Italy): Franco Angeli; 2007. Str. 291–309.
71. Saper RB, Phillips RS, Sehgal A, Khouri N, Davis RB, Paquin J, i sur. Lead, mercury, and arsenic in US- and Indian-manufactured medicines sold via the internet. *JAMA.* 2008; 300(8): 915–23.
72. Wilson-Rich N. *The Bee: A Natural History.* Princeton, NJ: Princeton University Press; 2014. Str.14–23.
73. Eteraf-Oskouei T, Najafi M. Traditional and modern uses of natural honey in human diseases: A review. *Iran J Basic Med Sci.* 2013;16(6):731–42.
74. Alvarez-Suarez JM, Tulipani S, Diaz D, Estevez Y, Romandini S, Giampieri F, i sur. Antioxidant and antimicrobial capacity of several monofloral Cuban honeys and their correlation with color, polyphenol content and other chemical compounds. *Food Chem Toxic.* 2010;48(8–9):2490–9.
75. Boekema BKHL, Pool L, Ulrich MM. The effect of a honey based gel and silver sulphadiazine on bacterial infections of in vitro burn wounds. *Burns.* 2013;39(4):754–9.
76. Ali ATMM. Natural honey exerts its protective effects against ethanol-induced gastric lesions in rats by preventing depletion of glandular non proteinsulfhydryls. *Trop Gastroenterol.* 1995;16(1):18–26.
77. Al Swayeh OA, Ali ATMM. Effect of ablation of capsaicin sensitive neurons on gastric protection by honey and sucralfate. *Hepato-Gastroenterol.* 1998;45(19): 297–302.
78. Zabaïou N, Fouache A, Trousson A, Baron S, Zellagui A, Lahouel M, i sur. Biological properties of propolis extracts: Something new from an ancient product. *Chem Phys Lipids.* 2017 Apr 12. doi:10.1016/j.chemphyslip.2017.04.005. [Epub ahead of print]

79. Castro HJ, Mendez-Inocencio JI, Omidvar B, Omidvar J, Santilli J, Nielsen HS Jr i sur. A phase I study of the safety of honeybee venom extract as a possible treatment for a patient with progressive form of multiple sclerosis. *Allergy Asthma Proc.* 2005;26(6):470–6.
80. Lee SH, Hong SJ, Kim SY, et al. Randomized controlled double blind study of bee venom on rheumatoid arthritis. *J Kor Acu Mox Soc.* 2003;20:80–88.
81. Wang KA. Successful treatment of post herpetic neuralgia with the venom of *Apis mellifera*. Paper presented at the 3rd Annual Meeting of the Varicella-Zoster Research Foundation, San Diego, CA, 2001.
82. Ghanem N. Study on the antimicrobial activity of honey products and some Saudi Folkloric substances. *Res J Biotech.* 2011; 6: 38-43.
83. Nenoff P, Kruger C, Schaller J, Ginter-Hanselmayer G, Schulte-Beerbuhl R, Tietz HJ. Mycology an update. Part 2: dermatomycoses: clinical picture and diagnostics. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12(9): 749-77.
84. Al-Waili NS. Topical application of natural honey, beeswax and olive oil mixture for topic dermatitis or psoriasis: partially controlled, single-blinded study. *Complement Ther Med.* 2003; 11(4): 226-34.
85. Palma MS. Composition of freshly harvested Brazilian Royal Jelly: Identification of carbohydrates from the sugar fraction. *J Apicult Res* 1992;31(1):42-4.
86. Brudzynski K, Sjaarda C. Honey glycoproteins containing antimicrobial peptides, Jelleins of the Major Royal Jelly Protein 1, are responsible for the cell wall lytic and bactericidal activities of honey. *PLoS One.* 2015;10(4):e0120238.
87. Sver L, Orsolic N, Tadic Z, Njari B, Valpotic I, Basic I. A royal jelly as a new potential immunomodulator in rats and mice. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 1996;19(1):31-8.
88. da Silva GR, da Natividade TB, Camara CA, da Silva EMS, de Assis Ribeiro dos Santos F i sur. Identification of sugar, amino acids and minerals from the Pollen of jandaíra stingless bees (*Meliponinae*) *Food Sci Nutr.* 2014;5(11):1015–21.
89. Nogueira C, Iglesias A, Feás X, Estevinho LM. Commercial bee pollen with different geographical origins: a comprehensive approach. *Int J Mol Sci.* 2012;13(9):11173–87.

90. Almaraz-Abarca N, Campos MDG, Ávila-Reyes JA, Naranjo-Jiménez N, Herrera-Corral J, González-Valdez LS. Variability of antioxidant activity among honeybee-collected pollen of different botanical origin. *Interciencia*. 2004;29(10):574–578.
91. Kroyer G, Hegedus N. Evaluation of bioactive properties of pollen extracts as functional dietary food supplement. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*. 2001;2(3):171–74.
92. Becker B. Aquatic therapy: Scientific foundations and clinical rehabilitation applications. *Phys Med Rehabil*. 2009;1(9):859-72.
93. Cole AJ, Johnson J, Alford JM, Hard K, Moschetti M, Fredericson M, i sur. Spine pain: aquatic rehabilitation strategies. U: Becker BE and Cole AJ. ur. *Comprehensive aquatic therapy*, 3.izd. Washington State University Press;2011.Str. 219-244.
94. Morris DM. Aquatic rehabilitation for the treatment of neurological disorders., Chapter 8 U: Becker BE and Cole AJ. ur. *Comprehensive aquatic therapy*, 3.izd.. Washington State University Press; 2011. Str. 193-218
95. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 – Homeopatija; [ažurirano 17.03.2017; pristupljeno 14.5.2017.]. Dostupno na: <https://hr.wikipedia.org/wiki/Homeopatija>
96. Phillips LL, Paukert AL, Stanley MA, Kunik ME. Incorporating religion and spirituality to improve care for anxiety and depression in older adults. *Geriatrics*. 2009;64(8): 15–8.
97. Achterberg J, Dossey L, Gordon JS, Hegedus C, Herrmann MW, Nelson R. Mind–body interventions. ur. *Alternative medicine: expanding medical horizons*. A report to the National Institutes of Health on alternative medical systems and practices in the United States. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1995:3–43.
98. Kabat-Zinn J. Mindfulness meditation. U: Haruki Y, Ishii Y, Suzuki M. ur. *Comparative and psychological study on meditation*. The Netherlands: Eburon. 1996:161–170.
99. Baime MJ, Baime RV. Stress management using mindfulness meditation in a primary care general internal medicine practice. *J Gen Int Med*. 1996; 11(S1):131.

100. Kabat-Zinn J, Lipworth L, Burney R. The clinical use of mindfulness meditation for the selfregulation of chronic pain. *J Behav Med.* 1985;8(2):163–90.
101. Kaplan KH, Goldenberg DL, Galvin-Nadeau M. The impact of a meditation-based stress reduction program on fibromyalgia. *Gen Hosp Psychiatry.* 1993;15(5):284–9.
102. Deepak KK, Manchanda SK, Maheshwari MC. Meditation improves clinicoelectroencephalographic measures in drug-resistant epileptics. *Biofeedback Self Regulation* 1994;19(1):25–40.
103. Panjwani U, Gupta HL, Singh SH, Selvamurthy W, Rai UC. Effect of Sahaja yoga practice on stress management in patients of epilepsy. *Ind J Physiol Pharmacol.* 1995;39(2):111–6.
104. Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 1984;65(3):135–8.
105. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M i sur. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990– 1997: results of a follow-up national survey. *JAMA.* 1998 ; 280(18), 1569–75.
106. Hagen LEM, Schneider R, Stephens D, Modrusan D, Feldman BM. Use of complementary and alternative medicine by pediatric rheumatology patients. *Arthritis Care Res* 2003;49(1):3– 6.
107. Zebracki K, Holzman K, Bitter KJ, Feehan K, Miller ML. Brief report: Use of complementary and alternative medicine and psychological functioning in Latino children with juvenile idiopathic arthritis or arthralgia. *J Pediatr Psychol* 2007;32(8): 1006 –10.
108. Cincotta DR, Crawford NW, Lim A, Cranswick NE, Skull S, South M. Comparison of complementary and alternative medicine use: Reasons and motivations between two tertiary children’s hospitals. *Arch Dis Child.* 2006; 91(2):153–8.
109. Robinson A, McGrail M. Disclosure of CAM use to medical practitioners: A review of qualitative and quantitative studies. *Complementary Therapies in Medicine. Complement Ther Med.* 2004; 12(2 - 3): 90–8.
110. Dimitrijevic L, Aleksandrovic M, Madic D, Okicic T, Radovanovic D, Daly D. The effect of aquatic intervention on the gross motor function and aquatic skills in children with cerebral palsy. *J Hum Kinet.* 2012;32:167-74.

14 Životopis

OSOBNİ PODACI

Ime i prezime: Barbara Grubišić-Čabo

Datum i mjesto rođenja: 13. kolovoza 1991. g., Šibenik, RH

Adresa: Wilsonova 4, 22000 Šibenik, RH

Telefon: 0917830065

e-mail: barbaragcabo@gmail.com

OBRAZOVANJE

Redovnoškoloavanje

2010. – 2017. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, doktor medicine

2006. – 2010. Gimnazija "Antun Vrančić", Šibenik

1998. – 2006. Osnovna škola "Faust Vrančić", Šibenik

USPJEH U DOSADAŠNJEM FAKULTETSKOM ŠKOLOVANJU

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Dobitnica stipendije za studente grada Šibenika u razdoblju od 2010. do 2014. godine

Prosjek ocjena u dosadašnjem studiju: 4.0

ZAPOSLENJA

Demonstrator, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Katedra za fiziologiju, u razdoblju od 2012.- 2017.godine

DODATNE AKTIVNOSTI

Organizacija:

Članica Organizacijskog odbora međunarodnog studentskog kongresa „ZIMS - Zagreb International Medical Summit“, održanog u Zagrebu 2014.godine

Članica Organizacijskog odbora „CROSS – CROatian Student Summit“ međunarodnog znanstvenog kongresa studenata i mladih znanstvenika biomedicinskih fakulteta, 2014.godine, održanog u Zagrebu

Znanstveni radovi i projekti:

1. Koautor poglavlja u knjizi *Fetal Development: Research on Brain and Behavior, Environmental Influences, and Emerging Technologies*;

Mentor: prof.dr.sc. Aida Salihagić-Kadić

2. Suradnik u projektu Sveučilišta u Zagrebu „Novi algoritam za prevenciju neuroloških odstupanja i oštećenja djece s intrauterinim zastojem u rastu“

Voditelj projekta: prof. dr. sc. Aida Salihagić-Kadić

3. Koautor stručnog rada "Specifičnosti inicijalne metaboličke prezentacije različitih vrsta poremećaja u jedenju"

Autori: Radoš Ivana¹, Crnković Matea², Žaja Orjena², Lesar Tajana², Grubišić-Čabo Barbara³

4. Koautor stručnog rada "Recidivirajući angioedem u sklopu sistemnog eritematoznog lupusa"

Autori: Paleka Bosak, Edi ;Vidovic, Mandica ; Ozanic Bulic, Suzana ; Lamot, Lovro ; Lamot, Mirta ; Grubisic-Cabo, Barbara ; Harjacek, Miroslav

DODATNE VJEŠTINE**Rad na računalu:**

Windows sustavi, MS Office paketi.

Strani jezici:

Engleski, talijanski, francuski jezik: aktivno u govoru i pismu